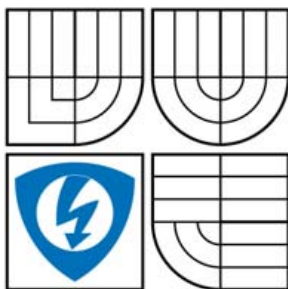


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ZKOUMÁNÍ VLIVU NEPŘESNOSTÍ V EXPERIMENTÁLNÍ STIMULACI U FMRI

IMPACT OF INACCURACY IN FMRI EXPERIMENTAL STIMULATION

DOKTORSKÁ PRÁCE

DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ing. MICHAL MIKL

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. ALEŠ DRASTICH, CSc.

BRNO 2009

LICENČNÍ SMLOUVA

POSKYTOVANÁ K VÝKONU PRÁVA UŽÍT ŠKOLNÍ DÍLO

uzavřená mezi smluvními stranami:

1. Pan/paní

Jméno a příjmení: Ing. Michal Míkl
Bytem: Těsnohlídkova 1604/48, 66451, Šlapanice
Narozen/a (datum a místo): 27.10.1978, Přerov

(dále jen "autor")

a

2. Vysoké učení technické v Brně

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií
se sídlem Údolní 244/53, 60200 Brno 2
jejímž jménem jedná na základě písemného pověření děkanem fakulty:
prof. RNDr. Vladimír Aubrecht, CSc.

(dále jen "nabyvatel")

Článek 1

Specifikace školního díla

1. Předmětem této smlouvy je vysokoškolská kvalifikační práce (VŠKP):

- ☒ disertační práce
- ☐ diplomová práce
- ☐ bakalářská práce

jiná práce, jejíž druh je specifikován jako

(dále jen VŠKP nebo dílo)

Název VŠKP: Zkoumání vlivu nepřesností v experimentální stimulaci u fMRI

Vedoucí/školicitel VŠKP: doc. Ing. Aleš Drastich, CSc.

Ústav: Ústav biomedicínského inženýrství

Datum obhajoby VŠKP:

VŠKP odevzdal autor nabyvateli v:

- ☒ tištěné formě - počet exemplářů 1
- ☒ elektronické formě - počet exemplářů 1

2. Autor prohlašuje, že vytvořil samostatnou vlastní tvůrčí činností dílo shora popsané a specifikované. Autor dále prohlašuje, že při zpracovávání díla se sám nedostal do rozporu s autorským zákonem a předpisy souvisejícími a že je dílo dílem původním.
3. Dílo je chráněno jako dílo dle autorského zákona v platném znění.
4. Autor potvrzuje, že listinná a elektronická verze díla je identická.

Článek 2

Udělení licenčního oprávnění

1. Autor touto smlouvou poskytuje nabyvateli oprávnění (licenci) k výkonu práva uvedené dílo nevýdělečně užít, archivovat a zpřístupnit ke studijním, výukovým a výzkumným účelům včetně pořizování výpisů, opisů a rozmnoženin.
2. Licence je poskytována celosvětově, pro celou dobu trvání autorských a majetkových práv k dílu.
3. Autor souhlasí se zveřejněním díla v databázi přístupné v mezinárodní síti
 - ☒ ihned po uzavření této smlouvy
 - ☐ 1 rok po uzavření této smlouvy
 - ☐ 3 roky po uzavření této smlouvy
 - ☐ 5 let po uzavření této smlouvy
 - ☐ 10 let po uzavření této smlouvy(z důvodu utajení v něm obsažených informací)
4. Nevýdělečné zveřejňování díla nabyvatelem v souladu s ustanovením § 47b zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění, nevyžaduje licenci a nabyvatel je k němu povinen a oprávněn ze zákona.

Článek 3

Závěrečná ustanovení

1. Smlouva je sepsána ve třech vyhotoveních s platností originálu, přičemž po jednom vyhotovení obdrží autor a nabyvatel, další vyhotovení je vloženo do VŠKP.
2. Vztahy mezi smluvními stranami vzniklé a neupravené touto smlouvou se řídí autorským zákonem, občanským zákoníkem, vysokoškolským zákonem, zákonem o archivnictví, v platném znění a popř. dalšími právními předpisy.
3. Licenční smlouva byla uzavřena na základě svobodné a pravé vůle smluvních stran, s plným porozuměním jejímu textu i důsledkům, nikoliv v tísní a za nápadně nevýhodných podmínek.
4. Licenční smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami.

V Brně dne:

.....

Nabyvatel

.....

Autor

ABSTRAKT

Práce se zabývá zkoumáním vlivu nepřesností v provedení požadovaného úkolu (nepřesnost reakce na experimentální stimulaci) osobou, která podstupuje fMRI vyšetření. Práce je řešena v několika úrovních. Nejprve byl proveden teoretický rozbor problematiky nepřesností v provedení experimentu a byly realizovány simulace s využitím syntetických dat. Sledovány byly hodnoty proměnných v obecném lineárním modelu a vypočtená hodnota t-statistiky. Bylo zjištěno, že velikost odhadnutého efektu závisí lineárně na kovarianci resp. lineární kombinaci kovariancí, odpovídajících sloupců matic X a D . Dále bylo zjištěno, že při úrovních šumu obvyklých v reálných datech je složka reziduálního rozptylu způsobená nepřesnostmi prakticky zanedbatelná. Závislost t-statistiky na nepřesnosti je pak také lineární. Následně byly zjištěné charakteristiky ověřeny pomocí reálných dat. V zásadě byly potvrzeny všechny skutečnosti zjištěné v předchozí úrovni řešení práce.

V poslední úrovni řešení jsem se zaměřil na potenciální uplatnění zjištěných charakteristik. Jsou diskutovány možnosti využití pro optimalizaci experimentu, možnosti korekce nepřesných dat a možnosti ohodnocení věrohodnosti nepřesných výsledků. Mezi možné praktické uplatnění patří zejména tvorba map maximální přípustné nepřesnosti, které vyznačují robustnější nebo naopak k chybě náchylné a nevěrohodné aktivace z reálných experimentů.

ABSTRACT

Aim of this work is to study the impact of inaccuracy in execution of required task (inaccuracy in subject's behavioral response to experimental stimulation) by person who undergoes fMRI examination. The work is solved in several stages. First, theoretical analysis of inaccuracy in fMRI experiment was performed, and simulations with synthetic data were created. Several variables in general linear model and t-statistics were followed. We found that estimated effect size depends linearly on covariance between the corresponding columns of X and D matrices or their linear combination. The component of residual variance caused by inaccuracy is negligible at real-life noise levels. In such case, moreover, the dependence of t-statistics on inaccuracy becomes linear.

Next, our theoretical results (dependencies/characteristics of variables) were verified using real data. All results were confirmed.

Last, I focused on possible practical use of the uncovered characteristics and dependencies. Optimization of experimental design with respect to inaccuracy, correction of inaccurate results and reliability of inaccurate results are introduced and discussed. Especially, the calculation of maps of maximal tolerable inaccuracy can be useful to find robust or weak (tending to be not detected or to be significantly different from accurate value) activation in real fMRI experiments.

Bibliografická citace práce

MIKL, M. *Zkoumání vlivu nepřesností v experimentální stimulaci u fMRI*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2009. 137 s. Vedoucí dizertační práce doc. Ing. Aleš Drastich, CSc.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou dizertační práci zpracoval sám s konzultační pomocí školitele a vedoucího práce doc. Ing. Aleše Drasticha, CSc. a dalších uvedených konzultantů. Použité literární prameny jsou uvedeny v literárních odkazech.

V Brně dne 19.2.2009

Podpis:

Poděkování

Děkuji doc. Ing. Aleši Drastichovi, CSc. za odborné vedení dizertační práce, cenné rady a připomínky. Dále bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Ing. Petrovi Hluštíkovi, Ph.D., Mgr. Martině Pavlicové, Ph.D. a Prof. Ing. Jiřímu Janovi, CSc. za odborné konzultace poskytnuté v průběhu realizace práce.

Obsah

1. Úvod	- 2 -
2. Dosavadní vývoj	- 3 -
2.1. Princip funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance	- 3 -
2.2. fMRI experiment	- 5 -
2.2.1. Rozlišení experimentů dle časového průběhu stimulace	- 5 -
2.2.2. Rozlišení experimentů dle použité stimulace	- 6 -
2.2.3. Rozlišení experimentů dle aktivace mozkových funkcí	- 6 -
2.3. Časové a prostorové charakteristiky fMRI	- 6 -
2.3.1. Časové a prostorové rozlišení fMRI	- 6 -
2.3.2. Linearita hemodynamického systému	- 7 -
2.4. Artefakty a šum ve fMRI datech	- 7 -
2.5. Předzpracování fMRI dat	- 8 -
2.5.1. Korekce pohybu	- 8 -
2.5.2. Transformace do standardního souřadného systému	- 9 -
2.5.3. Prostorové vyhlazení	- 9 -
2.5.4. Filtrace časového průběhu	- 9 -
2.6. Statistická analýza	- 10 -
2.6.1. Přehled starších metod	- 10 -
2.6.2. Obecný lineární model	- 10 -
2.6.3. Korekce pro mnohonásobné testování, prahování statistických parametrických map	- 12 -
2.7. Optimalizace fMRI experimentu	- 13 -
3. Cíle disertace	- 15 -
4. Řešení	- 16 -
4.1. Teoretický rozbor řešené problematiky	- 16 -
4.1.1. Zdroje a charakter nepřesností	- 16 -
4.1.2. Teoretický model pro popis zkoumaných vlivů	- 18 -
4.2. Simulace nepřesností na syntetických datech	- 23 -
4.2.1. Experimenty s jedním typem stimulace	- 23 -
4.2.2. Simulace experimentu s dvěma typy stimulů	- 34 -
4.2.3. Závěry ze simulací založených na syntetických datech	- 39 -
4.3. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat	- 39 -
4.3.1. Ověření míry šumu v reálných datech	- 39 -
4.3.2. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 1	- 41 -
4.3.3. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 2	- 43 -
4.3.4. Další ověření s využitím reálných dat	- 47 -
4.4. Korekce vypočtených parametrů pro variantu chybějících reakcí	- 49 -
4.5. Spolehlivost odhadnutých hodnot	- 53 -
4.5.1. Příklad praktického uplatnění vztahů pro maximální přípustnou nepřesnost	- 56 -
4.6. Využití zjištěných skutečností pro optimalizaci experimentů	- 58 -
4.7. Ovlivnění rozsahu detekované aktivace	- 60 -
5. Závěr	- 63 -
6. Literatura	- 64 -
7. Seznam příloh	- 69 -

1. Úvod

V poslední dekádě 20. století vzrostl význam zobrazování pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) jako nástroje ke studiu mozkových funkcí ve srovnání s tradičním přístupem využívajícím MRI jako nástroje ke studiu anatomie a patologie mozku. Takové využití bylo umožněno zejména díky rozvoji funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance (functional magnetic resonance imaging, fMRI). Výzkum založený na fMRI vytvořil multidisciplinární komunitu neurovědčů, klinických lékařů, inženýrů, fyziků, statistiků a dalších odborníků se společným zaměřením na řešení aktuálních problémů.

Funkční zobrazování pomocí magnetické rezonance patří mezi metody sloužící k funkčnímu zobrazování nebo též mapování mozku. Obecně lze jako funkční zobrazování mozku označit všechny metody, které dokáží sledovat definované fyziologické změny doprovázející aktivitu mozku [1]. Různé metody jsou citlivé na různé typy fyziologických změn. Na makroskopické úrovni (prostorové rozlišení jednotky až desítky milimetrů) se mimo již zmíněného fMRI používají také magnetoencefalografie (MEG), elektroencefalografie (EEG) a pozitronová emisní tomografie (PET). MEG a EEG nabízejí ve srovnání s fMRI lepší časové rozlišení (řádově desítky milisekund), ale horší prostorové rozlišení (řádově desítky milimetrů). Obě metody zaznamenávají elektrickou aktivitu mozku. PET a fMRI jsou si mnohem podobnější, což je dáno především tím, že se jedná o tomografické zobrazovací systémy. Nevýhodami PET jsou horší časové a prostorové rozlišení (řádově desítky milimetrů a desítky sekund) a především vystavení vyšetřované osoby radiačnímu záření (v podmínkách ČR jsou nevýhodami i vyšší ekonomické náklady a velmi malá dostupnost systému). Samotné fMRI disponuje prostorovým rozlišením v řádu jednotek milimetrů a časovým rozlišením v řádu jednotek až desítek sekund. Historicky se funkční zobrazování pomocí MRI začalo rozvíjet později než funkční zobrazování pomocí PET a v počátcích od něj převzalo některé postupy a metody sloužící ke zpracování tomografických dat [2].

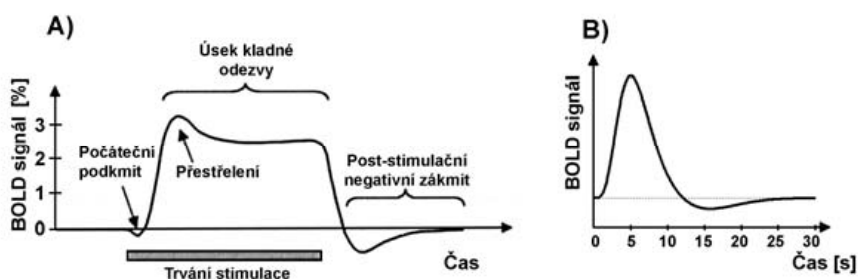
fMRI může vycházet ze dvou různých přístupů. Více rozšířený je princip zobrazování změny neuronální aktivity nepřímo na základě změny poměru okysličené a neokysličené krve (oxygenace), která způsobí lokální změny v nehomogenitě magnetického pole. Tato metoda se označuje jako BOLD fMRI (blood oxygenation level dependent) [3]. Druhým přístupem je tzv. perfúzní fMRI, kdy měříme změny perfúze nebo související změny v lokálním objemu krve. V naší práci se dále věnujeme pouze metodě BOLD fMRI, přičemž označení BOLD bude v textu vynecháno.

Vývoj v oblasti fMRI se v současnosti zaměřuje nejen na nové metody sloužící k získávání a zpracování dat použitelných pro ověřování neurovědních hypotéz, ale i na hlubší poznání charakteru dat, zdrojů možných artefaktů a jejich vlivu na výsledky statistické analýzy.

2. Dosavadní vývoj

2.1. Princip funkčního zobrazování pomocí magnetické rezonance

Fenomén funkčního MR zobrazování využívá několika navazujících jevů z oblasti fyziologie mozku, fyzikálních vlastností látek a principu MR zobrazování [1, 4-6]. Zvýšená aktivita neuronů (především synaptická aktivita) se odráží ve zvýšené spotřebě energie. V dané oblasti se zvýší spotřeba kyslíku a dojde k lokálnímu zvýšení objemu krve (asi 1 s po začátku stimulace). V další fázi (2-4 s po začátku stimulace) dochází ke zvýšení průtoku krve. Dodávané množství kyslíku je však vyšší než jeho spotřeba a proto se v aktivní oblasti vytvoří přebytek okysličené krve. Okysličená a neokysličená krev mají rozdílné magnetické vlastnosti. Neokysličená krev má paramagnetické vlastnosti a způsobuje lokální zvýšení nehomogenity magnetického pole. Dochází ke zkrácení $T2^*$ relaxačního času a proto jsme schopni tento jev detekovat pomocí vhodně nastavených akvizičních parametrů. Tato závislost se nazývá BOLD (blood oxygenation level dependency) a podle ní někdy nazýváme vhodnou akviziční sekvenci jako BOLD sekvenci a měřený signál jako BOLD signál [3]. Popsaný přebytek okysličené krve způsobuje zvýšení BOLD signálu. Po skončení stimulace dochází k pozvolnému návratu fyziologických parametrů na výchozí úroveň a tedy i k poklesu BOLD signálu. Naměřené odezvě říkáme hemodynamická odezva (hrf, hemodynamic response function). Velmi důležitou vlastností je skutečnost, že popsaná odezva se objeví i po velmi krátkém stimulu (desítky či stovky milisekund) [4, 7]. Její průběh je znázorněn na obrázku 2.1.



Obr. 2.1 Průběh hemodynamické odezvy. A) Znáznornění průběhu při déle trvajícím stimulu. Počáteční podkmit není u 1,5 T tomografu pozorovatelný. B) Znáznornění hemodynamické odezvy jako impulsní charakteristiky pro velmi krátký stimulační impuls.

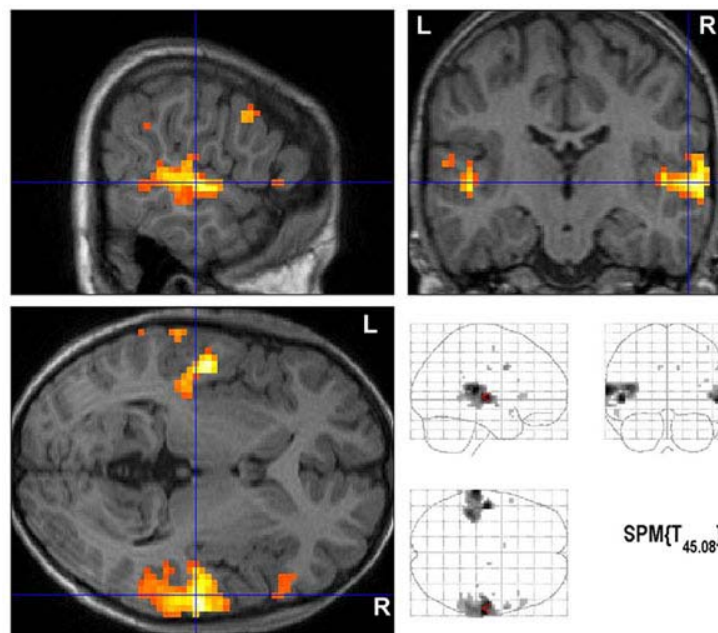
Změna BOLD signálu u 1,5 T tomografu při velikosti voxelu $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ bývá v rozsahu 0,5 až 3 %. Velikost této změny je srovnatelná s prostorovou (mezi voxely) i časovou (opakované měření v jednom voxelu) variabilitou. Z tohoto důvodu nedokážeme změnu v obraze rozlišit pouhým okem. Musíme provádět opakované měření a k detekci použít statistické metody.

Vzhledem k výše popsaným skutečnostem se fMRI provádí jako vícevrstvá akvizice časového vývoje scény (v našem případě mozku) pomocí $T2^*$ -vážených echoplanárních snímků. Cílem je zachytit snímanou scénu v okamžicích, kdy odráží požadované stavy neuronální aktivity. K tomu slouží experimentální stimulace. Stimulací rozumíme jakékoliv cílené působení na vyšetřovanou osobu, které vyvolá aktivitu přímo (např. zrakové či sluchové podněty) nebo nepřímo (instrukce dle nichž osoba začne vykonávat určenou činnost). V nejjednodušší konfiguraci sestává

experiment ze dvou různých stavů: jeden srovnávací, např. klid, a jeden cílový, např. pohyb končetinou.

Naměřená fMRI data mají charakter 4D matice. Jedná se o časovou sérii 3D matic (objemů mozku, v okruhu fMRI označovaných jako skeny). V případě běžných 1,5 T MR tomografií trvá akvizice jednoho objemu obsahujícího 32 vrstev s rozlišením 64 x 64 pixelů cca 3 s. V závislosti na zvoleném prostorovém rozlišení a počtu vrstev se akvizice jednoho skenu může pohybovat v rozmezí 0,5 až 5 s. Celý experiment sestává z řádově desítek až stovek skenů a celková doba trvání se pohybuje v rozmezí několika málo minut až jedné hodiny. Doba snímání a parametry akvizice (prostorové a časové rozlišení) jsou dány mnoha požadavky, což bude podrobně rozebráno v kapitole o uspořádání fMRI experimentu.

Základním cílem fMRI je tzv. aktivační mapa, což je 3D matice rozlišující aktivované a neaktivované voxely v mozku. Ukázka výsledné aktivační mapy je na obr. 2.2. Požadovaným výstupem může být také impulsní charakteristika hemodynamického systému ve sledované části mozku nebo zjištění souvislostí mezi aktivovanými oblastmi – tzv. konektivita. Tyto výstupy získáme s využitím celé škály matematicko-statistických metod. Před vlastní statistickou analýzou provádíme tzv. předzpracování, jehož cílem je zvýšit poměr signál/šum, eliminovat některé artefakty (např. pohyb) atd. V současnosti používané metody předzpracování a statistické analýzy dat budou shrnuty v následujících kapitolách.



Obr. 2.2 Ukázka aktivační mapy přeložené přes T1-vážené anatomické snímky. V pravém dolním rohu je stejná aktivační mapa zobrazena pomocí projekce maximální intenzity.

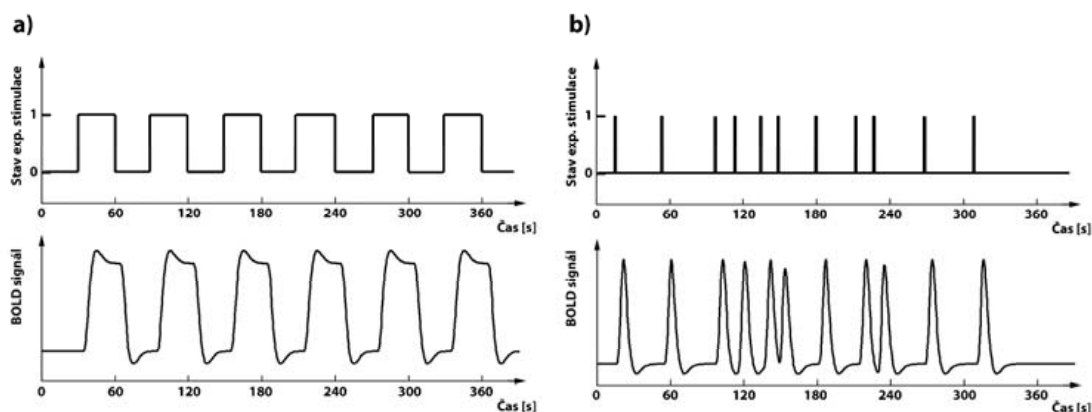
2.2. fMRI experiment

fMRI experiment se vyznačuje tím, že během měření je vyšetřovaný subjekt vystaven určité experimentální stimulaci, jejímž cílem je vyvolat požadované stavy neuronální aktivity. Konkrétní experimentální uspořádání (tedy časový průběh stimulace a typ/působení použité stimulace) se někdy označuje jako experimentální paradigma. Experimenty můžeme kategorizovat dle několika kritérií. Jedná se především o průběh stimulace v čase, použitý druh stimulace a zacílení experimentu z hlediska aktivace mozkových funkcí.

2.2.1. Rozlišení experimentů dle časového průběhu stimulace

Experimenty rozdělujeme podle časového průběhu stimulace (uspořádání stimulů či stimulačních úseků) na epoch-related, označované též jako blokové, a „event-related“ [7-10]. První typ sestává z dlouhých stimulačních úseků (tzv. epoch, bloků), jimiž můžeme docílit ustálených stavů BOLD signálu (limitace amplitudy při maximálním vybuzení). Sledovaný průběh BOLD signálu pak připomíná periodický obdélníkový průběh. Ukázka experimentální stimulace a odpovídajícího BOLD signálu je na obrázku 2.3 a). Výhodou tohoto uspořádání je jednoduchost, robustnost a velmi dobrá schopnost detekce aktivovaných oblastí. Nevýhodami jsou omezený počet různých typů stimulace v jediném experimentu, nemožnost detekce impulsní hemodynamické odezvy a omezené použití při sledování složitějších a rychlých procesů v mozku. Blokové experimenty se nejčastěji používají s jedním typem aktivního bloku (např. pohyb končetinou) a jedním typem srovnávacího bloku (např. klid nebo určitá referenční činnost jako počítání atd.).

Druhý typ experimentu se zakládá na krátkých stimulech (stimulačních impulsech). Výhodami jsou schopnost identifikovat impulsní odezvu, schopnost detekovat aktivaci po krátkých stimulačních impulsech [11-13] a větší flexibilita při sestavování experimentu (např. použití několika různých typů stimulů pro sledování rozdílnosti různých stavů mozku). Nevýhodou tohoto uspořádání je složitější statistické modelování a nižší statistická výkonnost při detekci aktivace. Ukázka uspořádání experimentu a odpovídajícího průběhu BOLD signálu je na obrázku 2.2 b).



Obr. 2.3 Znáznornění časového průběhu stimulace a příslušné odezvy BOLD signálu pro a) blokové uspořádání experimentu; b) event-related uspořádání experimentu.

2.2.2. Rozlišení experimentů dle použité stimulace

Experimenty můžeme rozlišovat dle toho, jakým způsobem vnímá vyšetřovaná osoba stimulační podnět a jak na něj reaguje. Stimulace může být nepřímá, což jsou např. povely/instrukce na něž osoba předem domluveným způsobem reaguje, a nebo přímá, kdy stimulační podnět vyvolává přímo očekávanou aktivitu (reakci). Stimulační podněty mohou být vizuální (např. obrázky, slova, věty, videosekvence), sluchové (povely, hudba, poslech mluveného slova atd.), taktilní, čichové apod. Obecně se může jednat o vše, čím jsme schopni zprostředkovat v prostředí MR tomografu požadovaný vjem a reakci.

2.2.3. Rozlišení experimentů dle aktivace mozkových funkcí

fMRI experimenty je možné rozčlenit do kategorií podle sledovaných funkcí mozku např. dle [2] na:

- 1) Senzomotorické funkce a jejich plasticita – experimenty jsou zaměřeny na sledování motorických funkcí, sluchové a taktilní stimulace, plasticity a reorganizace funkčních oblastí v souvislosti s vývojem a poruchami mozku atd.
- 2) Zrak a zrakovou percepci.
- 3) Vyšší kognitivní funkce – mechanismus pozornosti, vědomí, sebeovládání atd.
- 4) Emoce a paměť.
- 5) Jazyk a sémantika – čtení, mluvení, porozumění textu a řeči apod.

Základní senzorické a motorické funkce je většinou možné sledovat s využitím jednoduchých blokových experimentů s jedním typem stimulace. Naopak pro vyšší kognitivní funkce, emoce a paměť se více uplatňují „event-related“ experimenty. Je to dáno zejména využitím dvou i více typů stimulů a požadavkem jejich rychlého střídání.

2.3. Časové a prostorové charakteristiky fMRI

2.3.1. Časové a prostorové rozlišení fMRI

Prostorové rozlišení fMRI je dáno především rozměry voxelu. Rozlišení v rovině řezu bývá 64, 128, popř. 256 voxelů. Při akvizičním rozsahu cca 24 x 24 centimetrů je velikost voxelu přibližně 3,75 mm. Třetí rozměr voxelu je určen tloušťkou vrstvy, která bývá podobná jako rozměr v rovině řezu nebo větší, obvykle do 5 až 7 mm. Při snaze o zvýšení prostorového rozlišení čelíme dvěma problémům. Jedná se o snížení poměru signál/šum a prodloužení doby akvizice. Studie, které vyžadují získat data ve vysokém rozlišení se většinou zaměřují jen na akvizici z vybrané části mozku. Prostorové rozlišení však není ovlivněno jen akvizičními parametry (velikostí voxelu), ale zejména charakteristikou neuronální aktivity a hemodynamikou mozku [4]. Při použití sekvencí gradientního echa odráží výsledný BOLD signál intravaskulární i extravaskulární zdroje signálu. Změna BOLD signálu se projeví i v žilách odvádějících odkysličenou krev z aktivní oblasti a tuto změnu můžeme pozorovat i ve vzdálenosti několika milimetrů od aktivované populace neuronů. To je potřeba brát v úvahu při plánování a zejména interpretaci studií s vysokým prostorovým rozlišením.

Časové rozlišení fMRI je určeno repetičním časem akvizice požadovaného objemu dat (v terminologii fMRI označovaného jako sken). Tato vzorkovací perioda se označuje jako TR. Je nutné si dát pozor, aby nedocházelo k záměně za repetiční čas pulsní sekvence, který je označen stejně. Naštěstí se však oba údaje při popisu akvizičních parametrů fMRI vyskytují jen zřídka a jejich hodnoty jsou většinou snadno odlišitelné). Vzhledem k časovému průběhu hemodynamické odezvy jsme schopni detekovat změnu BOLD signálu i při relativně nízkém časovém rozlišení (cca 3 s pro „event-related“ experiment, ale i 6 s pro blokový experiment). Snížení TR nám však umožní lépe rekonstruovat tvar hemodynamické impulsní odezvy a sledovat odlišnosti odezvy v rychle se střídajících psychologických procesech.

2.3.2. Linearita hemodynamického systému

Důležitým předpokladem pro použití mnoha statistických metod a modelů BOLD signálu je linearita hemodynamického systému [14]. Bylo prokázáno [15], že odezva na stimuly o délce 4 s nebo větší se chová lineárně (lze ji predikovat na základě superpozice odezvy získané po 4 s stimulech), avšak odezva na kratší stimuly vykazuje nelineární chování (většinou naměříme nižší amplitudu a pomalejší časový průběh odezvy oproti předpokladu). Pozorováno bylo také rozdílné chování naměřené odezvy na po sobě jdoucí krátké stimuly v závislosti na jejich délce a na trvání mezery mezi nimi. Např. při délce stimulů 1 až 2 s a mezeře o délce 2 až 10 s je odezva na druhý podnět mírně zpožděná a má nižší amplitudu [16]. Celkově je možné hemodynamický systém považovat za přibližně lineární [17]. Rozdíly způsobené nelinearitou neovlivní zásadně detekční schopnost metody vycházející z předpokladu lineárního chování.

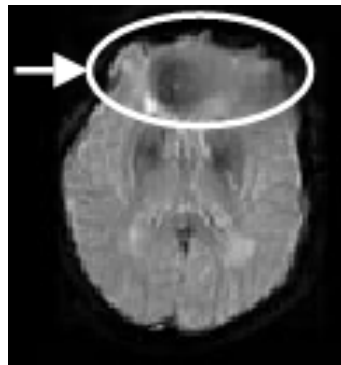
Při tvorbě uspořádání experimentální stimulace se můžeme některým vlivům nelinearity vyhnout tak, že omezíme situace při nichž tyto vlivy nastávají. Bylo např. doporučeno používat stimulační bloky stejných délek v případě blokových experimentů nebo se vyhnout kombinaci krátkých a dlouhých intervalů mezi stimuly u „event-related“ experimentů. Při velmi rychlé prezentaci náhodně se střídajících stimulů bylo popsáno chování jako převážně lineární [4, 15].

2.4. Artefakty a šum ve fMRI datech

Ve fMRI se objevuje několik zdrojů šumu [18-23]. Mezi dominantní zdroj bílého šumu patří tepelný šum lidského těla. Samotný MR tomograf vytváří šum několika způsoby. Jedná se o tepelný šum RF cívky, šum předzesilovačů a kvantizační šum v A/D převodnících. Významné množství šumu je způsobeno pohybem vyšetřované osoby. Pohyb hlavy vytváří „spin-history“ artefakty a pohybově susceptibilní interakce. Dalším zdrojem šumu jsou různé fyziologické procesy (dýchání a srdeční činnost, spontánní neuronální a vaskulární fluktuace, fluktuace metabolismu mozku a změny v chování/myšlení osoby). Takovýto šum pak označujeme souhrnně jako fyziologický.

Výkonové spektrum šumu můžeme vyjádřit jako součet konstantního spektra (bílý šum) a složky nepřímo úměrně závislé na frekvenci (tzv. $1/f$ šum). Ke druhé složce přispívají převážně fyziologické procesy, avšak bylo prokázáno, že se vyskytuje i při měření fantomů [20-24]. Úroveň šumu závisí na intenzitě magnetického pole. Každá složka výsledného šumu má však odlišný charakter závislosti. S rostoucí intenzitou magnetického pole roste výsledný poměr signál/šum. Zatímco však tepelný šum a systémový šum (způsobený elektronikou a nestabilitou MR tomografu) zůstává téměř konstantní, fyziologický šum roste a při vyšší intenzitě magnetického pole se stává dominantní složkou [21, 24].

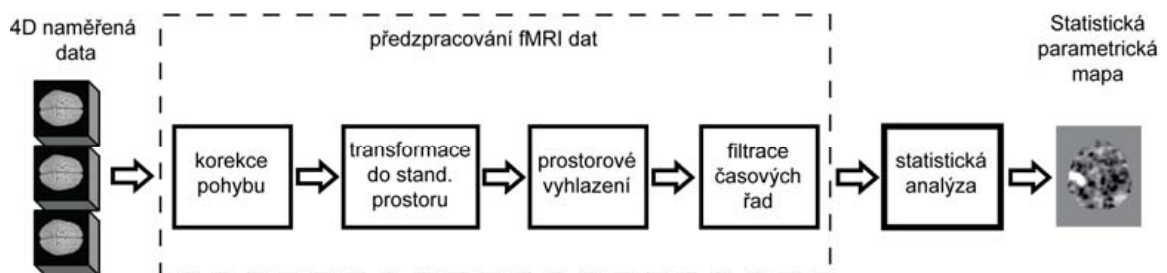
Z artefaktů souvisejících s rychlým zobrazováním můžeme pozorovat zejména aliasing a susceptibilní artefakty (geometrické deformace, ztráta signálu, popř. rozostření u spirálního zobrazování) [4, 6]. Tyto artefakty mohou snížit kvalitu dat nebo plně znehodnotit následné zpracování určité části obrazu (především vlivem ztráty signálu v blízkosti zvukovodů a čelních dutin). Uvedený jev lze částečně omezit kvalitním vyladěním homogenity magnetického pole a volbou vhodných akvizičních parametrů. Pokud však nepotřebujeme v takto postižených částech obrazu provádět statistickou detekci aktivace, neprovádíme většinou žádná zvláštní opatření při akvizici a dané úseky obrazu neanalyzujeme.



Obr. 2.4 Ukázka susceptibilního artefaktu projevujícího se geometrickou deformací EPI snímků

2.5. Předzpracování fMRI dat

Kroky, které předcházejí statistické analýze (detekci aktivních voxelů) se nazývají předzpracování. Mají sloužit zejména k omezení vlivu některých artefaktů, zvýšení poměru signál/šum či zajištění určitého charakteru dat vyžadovaného použitými statistickými metodami [4, 25-27]. Může se jednat o následující operace: korekce pohybu, transformace do standardního prostoru, prostorové vyhlazení a filtrace časových řad.



Obr. 2.5 Schématické znázornění postupu při zpracování fMRI dat

2.5.1. Korekce pohybu

Na kvalitu zpracování fMRI dat mají významný vliv pohybové artefakty. Při sledování časového vývoje snímané scény, předpokládáme, že intenzita signálu v konkrétním voxelu bude v průběhu času pocházet ze stejné oblasti snímané scény, tedy stejného místa v mozku. Pokud však dojde k pohybu snímaného objektu, není tento předpoklad splněn a dochází k pohybovému artefaktu. Rozsáhlejším pohybům se snažíme zabránit (instruováním vyšetřovaných osob a částečnou fixací hlavy), ale není možné je úplně eliminovat. I velmi malé pohyby hlavy, v řádu desetin až jednotek milimetrů, se stávají významným zdrojem chyb ve fMRI analýze [4, 23, 27-29].

Pro základní korekci pohybových artefaktů se používají registrační metody s šesti-parametrovou rigidní transformací [30]. Každý nasnímaný objem mozku se zaregistruje k prvnímu objemu, který považujeme za referenční. Jedním z problémů použití rigidních metod je fakt, že při pohybu snímané scény může docházet k lokálním změnám intenzity v závislosti na pozici v magnetickém poli. K odstranění těchto změn navrhl Friston [23] metodu, která na základě odhadnutých posunů jednotlivých voxelů a jejich druhých mocnin ve dvou následujících časových okamžicích modeluje změnu intezity voxelu v závislosti na změně pozice. Další možnost eliminace pohybových artefaktů je použití odhadnutých parametrů translací a rotací jako kovariátů ve statistické analýze.

2.5.2. Transformace do standardního souřadného systému

Jedná se o metodu, která transformuje naměřená data z originálního souřadného systému do souřadného systému daného např. anatomickým atlasem. Umožňuje nám porovnávat data různých osob mezi sebou a lokalizovat výsledky dle atlasů anatomie a funkčních oblastí mozku. Nevýhodou je ztráta původních proporcí snímané scény. Metoda může používat lineárních (afinní transformace) i nelineárních transformací [31].

2.5.3. Prostorové vyhlazení

Prostorové vyhlazení bývá použito zejména z důvodu zvýšení poměru signál/šum. Další pozitivní vlastností je také určitá eliminace malých pohybových artefaktů, interpolačních chyb a omezení anatomické variability při porovnání různých osob. Nevýhodou je snížení efektivního prostorového rozlišení, zvýšení lokalizační nepřesnosti a v krajním případě i ztráta informace o aktivní oblasti. Prostorové vyhlazení může být také vyžadováno statistickou metodou, která klade požadavky na prostorovou hladkost dat (např. teorie náhodných polí) [32]. Vyhlazení se provádí většinou Gaussovým filtrem s FWHM impulsní charakteristiky o velikosti 6 až 8 mm pro analýzu jednotlivců a obvykle s nepatrně vyšším FWHM (8 až 10 mm) pro analýzu skupinových dat [33–35].

2.5.4. Filtrace časového průběhu

Jak již bylo uvedeno, šum v časovém průběhu fMRI dat převládá na nízkých frekvencích. K jeho potlačení se využívá filtr typu horní propusti. Nastavení mezní frekvence se provádí s ohledem na spektrum očekávaného experimentálně vyvolaného průběhu signálu. Dříve bylo obvyklé provádět i filtraci s charakterem dolní propusti (např. Gaussův filtr nebo tzv. hrf filtr navržený přímo s ohledem na charakter hrf). Výsledkem by tedy byla pásmová propust. Spíše než v potlačení šumu měla filtrace dolní propustí své opodstatnění ze statistických důvodů [36]. Jedná se o tzv. „coloring“, kdy do dat zanášíme známou autokorelační strukturu na jejímž základě jsme pak schopni získat přesnější statistické hodnoty. Dnes je však tento přístup nahrazován metodou zvanou „whitening“, kdy se snažíme zjistit skutečnou autokorelační strukturu a následně ji z dat odstranit. Uvedené filtrační přístupy je možné uplatnit přímo na data nebo je zahrnout jako součást lineárního modelu při statistické analýze.

2.6. Statistická analýza

Detekcí aktivace rozumíme statistické porovnání naměřených dat s časovým průběhem experimentu, popř. s očekávaným průběhem experimentálně vyvolaného signálu. Statistické metody lze rozlišit na dvě skupiny: metody vycházející pouze ze znalosti naměřených dat (např. analýza hlavních komponent) a metody založené na hypotéze.

U první skupiny metod můžeme provést zpracování i bez znalosti průběhu experimentu, ale výsledky těchto metod se velmi špatně interpretují. Zejména z tohoto důvodu se metody z první skupiny pro detekci aktivace téměř nepoužívají a uplatnění mají spíše při exploratorní analýze dat a analýze funkční konektivity.

V metodách druhé skupiny využíváme model předpokládaného charakteru naměřených dat a testujeme hypotézu zda naměřená data odpovídají modelu. Metody této skupiny zde budou popsány podrobněji.

K tomu, abychom mohli použít jednorozměrné statistické metody na 4D datovou strukturu, provádíme testování nezávisle v každém voxelu (tzv. voxel-by-voxel nebo voxel-based přístup) a pracujeme s časovým průběhem signálu v tomto voxelu. Uvedený postup byl při použití parametrické statistiky pojmenován jako statistické parametrické mapování (SPM), respektive jako statistické neparametrické mapování (SnPM) u neparametrické statistiky [2, 26, 32, 37, 38]. K testování je možné využít celou škálu statistických metod. Zde popisované jednorozměrné metody lze rozdělit na starší (t-test, korelace atd.) a novější přístup (zejména obecný lineární model).

2.6.1. Přehled starších metod

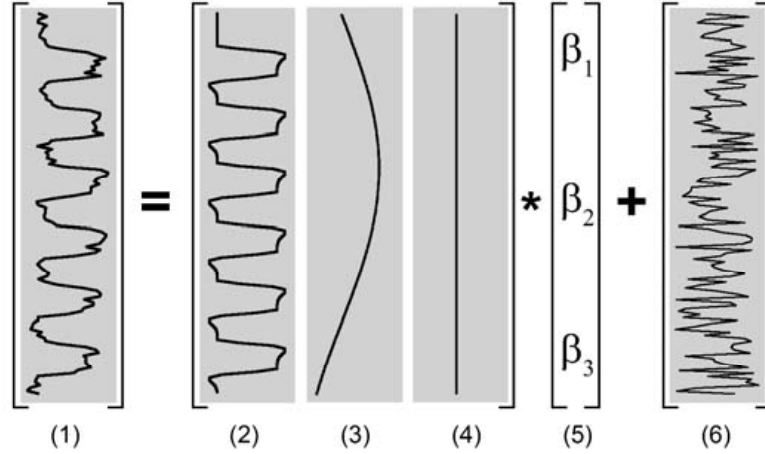
Přehled a srovnání prvních metod používaných k detekci aktivace je uveden např. v [29]. Historicky se dříve objevily experimenty s blokovým uspořádáním stimulace. Pro tyto experimenty bylo možné využít i tak jednoduché metody jako je zprůměrnění snímků získaných v okamžicích aktivní stimulace, zprůměrnění snímků v klidových (referenční) úsecích a jejich následná subtrakce. Takto se v obraze zvýrazní místa vykazující změnu intenzity při aktivní stimulaci. Metoda je ovšem velmi citlivá na artefakty. Lepší výsledky získáme použitím t-testu, kdy průměrné hodnoty intenzity srovnáváme s využitím směrodatných odchylek. Další možností je hodnocení aktivace na základě korelačního koeficientu. Ten získáme v nejjednodušším případě korelací časového průběhu s průběhem experimentální stimulace; nebo lépe korelací s předpokládaným průběh BOLD signálu (např. na základě znalosti hrf). Tento postup navíc umožňuje hodnotit i „event-related“ experimenty.

2.6.2. Obecný lineární model

Obecný lineární model (general linear model, GLM) ve fMRI představuje velmi flexibilní nástroj pro statistickou analýzu. Zahrnuje celou třídu statistických technik, které jsou navrženy pro zkoumání vztahu mezi závisle proměnnou a nezávislými proměnnými [2, 39]. Na obrázku 2.6 je graficky znázorněn GLM pro časový průběh fMRI dat, tak aby z něj byl patrný přechod k maticovému zápisu lineárního modelu. Maticový zápis je uveden v rovnici (1).

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}. \quad (1)$$

Naměřený průběh BOLD signálu v jednom voxelu představuje závisle proměnnou \mathbf{Y} , což je vektor o rozměru $n \times 1$, kde n představuje počet akvizic. \mathbf{X} označuje matici měření o rozměru $n \times m$. Jednotlivé sloupce nazýváme regresory nebo prediktory a označujeme \mathbf{X}_1 až \mathbf{X}_m . Jedná se o nezávisle proměnné, což jsou ve fMRI funkce jejichž váženým součtem se snažíme popsat a následně vysvětlit chování závisle proměnné.



Obr. 2.6 Přehledné znázornění maticového zápisu GLM pro časový průběh signálu ve fMRI.

Demonstrace je provedena pro stejné uspořádání experimentu jako na obrázku 2a. (1) vektor reprezentující naměřený průběh BOLD signálu z jednoho voxelu v čase; (2), (3) a (4) regresory tvořící dohromady matici měření; (2) očekávaný průběh BOLD signálu vyvolaný experimentální stimulací; (3) modelování nízkofrekvenční fluktuace; (4) konstantní člen; (5) vektor vah; (6) vektor odchylek (reziduí) ϵ .

Na obrázku 2.6 představuje regresor (2) očekávaný průběh BOLD signálu jako reakci na experimentální stimulaci. Pokud experiment obsahuje více než dva stimulační stavy je nutné použít příslušný počet experimentálních prediktorů. Regresor (4), označovaný jako konstantní člen, slouží k modelování střední hodnoty signálu. Jiné než experimentální regresory se nazývají rušivé proměnné (nuisance variables) nebo kovariáty a slouží k vysvětlení závislostí v datech nezpůsobných přímo experimentální stimulací. Můžeme tak modelovat např. nízkofrekvenční fluktuace (pozice (3)), drift, jiné rušivé vlivy a filtrovat signál. Váhy příslušející jednotlivým regresorům tvoří vektor vah β . Jednotlivé prvky β_1, \dots, β_m někdy také nazýváme jako efekty příslušných regresorů. Vektor ϵ představuje odchylky (rezidua) mezi závisle proměnnou a lineární kombinací nezávisle proměnných. Odhad vah se provádí metodou nejmenších čtverců

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}, \quad (2)$$

kde kritériem je minimalizace čtverců odchylek získaných z rovnice

$$\epsilon = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\beta}. \quad (3)$$

Výsledkem odhadu GLM jsou v případě fMRI 3D datové struktury pro každou odhadnutou váhu a reziduální součet čtverců.

Statistickou parametrickou mapu získáme z odhadnutého GLM na základě testování hypotézy. Nulová hypotéza obvykle zní „v naměřených datech se neuplatňuje experimentálně vyvolaný průběh signálu“ což můžeme napsat jako

$$H_0 : \mathbf{c}^T \hat{\beta} = 0, \quad (4)$$

kde $\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}$ je tzv. kontrast odhadnutých vah. Vektor \mathbf{c} určuje koeficienty lineární kombinace prvků β_1, \dots, β_m . Příslušná alternativní hypotéza bývá obvykle jednostranná ve smyslu „uplatnění experimentálně vyvolaného signálu je významně větší než nulové“ a zapíšeme ji

$$H_1 : \mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}} > 0. \quad (5)$$

K otestování vypočítáme t-statistiku dle

$$t = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{SE(\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})} = \frac{\mathbf{c}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}}{\sqrt{\sigma_R^2 \cdot \mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}}. \quad (6)$$

Ve jmenovateli je výraz pro určení směrodatné chyby (SE) odhadu čitatele (kontrastu). σ_R^2 je rozptyl odchylek (reziduí) z vektoru $\boldsymbol{\varepsilon}$. Rozhodnutí o tom, zda je zkoumaný voxel aktivní provedeme na základě zamítnutí nebo nezamítnutí nulové hypotézy na zvolené hladině významnosti α .

2.6.3. Korekce pro mnohonásobné testování, prahování statistických parametrických map

Zatímco při běžných statistických testech volíme $\alpha = 0,05$, ve fMRI je nutné zohlednit ještě problém spočívající v množství testovaných voxelů. Testování provádíme nezávisle v každém voxelu uvnitř mozku (v závislosti na akvizičním rozlišení realizujeme testy řádově desítky tisíc voxelů). Jedná se tedy o velký počet souběžně prováděných nezávislých testů. Při takovém postupu ale vzrůstá chyba I. druhu, tedy pravděpodobnost výskytu falešně pozitivních výsledků. Cílem je zobecnit hladinu významnosti pro celý soubor provedených testů.

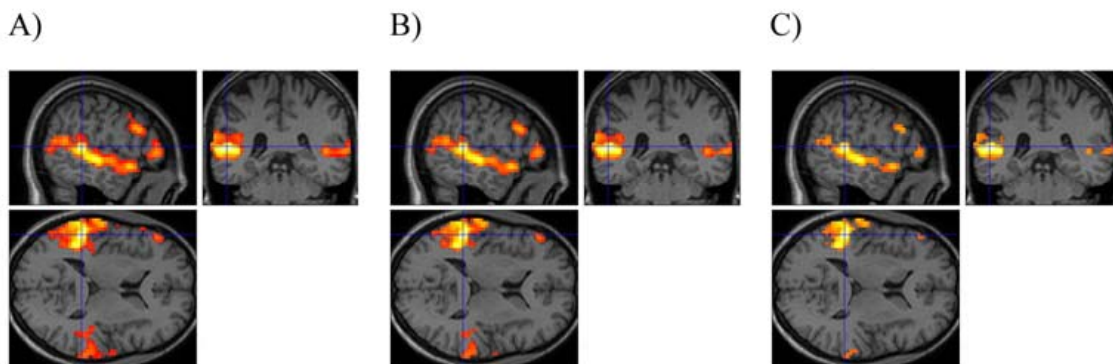
Jedním z přístupů je tzv. Bonferroniho korekce, kdy hladinu významnosti použitou pro zamítnutí nulové hypotézy u jednoho testu získáme tak, že výchozí hladinu významnosti podělíme počtem prováděných testů, tedy počtem voxelů zahrnutých do analýzy. Přehled prakticky používaných přístupů a sofistikovanějších metod je uveden např. v [40]. Ve fMRI se v současnosti uplatňuje tzv. teorie náhodných polí (Random Fields Theory) [32, 37, 41], která bere v úvahu prostorovou závislost mezi časovými průběhy signálu v jednotlivých voxelech. Mozek je rozdělen na tzv. „resely“, což jsou nezávislé prostorové elementy. Na základě „reselů“ je následně vypočtena korigovaná hladina významnosti, která je při překročení určité hladkosti dat (FWHM cca 8 mm) méně přísná než Bonferroniho korekce. Některé programy pro analýzu fMRI dat provádějí oba uvedené způsoby korekce a zvolí vždy méně přísnou korigovanou hladinu významnosti. Bonferroniho korekce i teorie náhodných polí patří mezi skupinu metod souhrnně označovanou jako FWE (family wise error).

Nejnovějším přístupem, který se snaží o kompromis mezi přílišnou přísností korigovaných hodnot a velkou chybou I. druhu nekorigovaných hodnot, je metoda nazvaná „false discovery rate“ (FDR) [42]. Tato metoda připouští zobrazení určitého množství falešně pozitivních výsledků po provedení korekce. Hodnota zadávaná pro výpočet korekce v případě FDR nepředstavuje hladinu významnosti, ale procentuální část falešně pozitivních výsledků. Na obrázku 2.7 je ukázka tří různých přístupů k prahování statistické parametrické mapy nabízených programem SPM5.

Na základě zvolené nebo přepočtené hladiny významnosti provedeme tzv. prahování statistických parametrických map. Realizace je možná dvěma způsoby: 1) převedeme vypočítané t-hodnoty na p-hodnoty nebo 2) převedeme hladinu pravděpodobnosti na tzv. kritickou t-hodnotu. V obou případech je třeba znát parametr určující tvar rozdělení hodnot t-statistiky. Tento parametr nazýváme stupni volnosti. Za předpokladu, že rezidua pocházejí z normálního rozdělení a jsou nekorelovaná, určíme stupně volnosti jako

$$s.v. = n - l, \quad (7)$$

kde n je počet akvizic a l je hodnost matice \mathbf{X} . Jelikož však rezidua vykazují určitou míru autokorelace, nebudou p-hodnoty získané pomocí takto určených stupňů volnosti přesné. Ve fMRI se uplatnili dva přístupy, „coloring“ a „whitening“ [32, 36], které na základě znalosti autokorelační struktury dávají přesnější odhad stupňů volnosti. O metodách jsme se stručně zmínili již v kapitole 2.4.4. Ve výsledku pak pracujeme s tzv. efektivními stupni volnosti, což nám umožní vypočítat správné p-hodnoty.



Obr. 2.7 Ukázka rozdílného prahování statistických parametrických map. A) nekorigované prahování na hladině významnosti 0,001. B) FDR korekce pro 0,5% povoleného množství falešně pozitivních aktivací. C) FWE korekce s hladinou významnosti 0,05

2.7. Optimalizace fMRI experimentu

Optimalizací fMRI experimentu rozumíme takovou volbu akvizičních parametrů, časového průběhu stimulace a dalších parametrů ovlivňujících průběh a měření experimentu, abychom učinili experiment maximálně citlivý na určité typy podnětů, popř. maximálně odolný vůči artefaktům a chybám měření. Jedná se o kompromis mnohdy protichůdných požadavků. U běžně dostupných echoplanárních sekvencí v medicínských MR tomografech nebývá zapotřebí provádět zvláštní optimalizaci sekvencí, pokud nepotřebujeme provádět příliš rychlé akvizice nebo se nemusíme zaměřovat na oblasti degradované vlivem susceptibilních artefaktů.

Z hlediska časového uspořádání stimulů je však třeba na optimalizaci brát zřetel téměř u všech „event-related“ experimentů. V literatuře jsou popsána různá kritéria optimalizace experimentálního průběhu [43-47]. Nejpoužívanější kritérium hodnotí schopnost experimentu detekovat aktivaci a označuje se jako „detection power“.

Vycházíme z rovnice (6) a snažíme se maximalizovat hodnotu t-statistiky. Tu můžeme ovlivnit jedinečně pomocí variančně-kovarianční matice $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$. „Detection power“ můžeme vyjádřit jako

$$DP = \frac{1}{\mathbf{c}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}, \quad (8)$$

pro pevně zvolený vektor kontrastních vah \mathbf{c} . Pokud se zajímáme o detekční schopnost experimentu při více kontrastech, upravíme rovnici (8) na tvar

$$DP = \frac{1}{\text{trace}(\mathbf{C}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{C})}, \quad (9)$$

kde „trace“ označuje operátor pro součet diagonálních prvků matice. \mathbf{C} je matice kontrastních vah pro všechny sledované kontrasty. Takto vyjádřená „detection power“ je bezrozměrné číslo. Jedná se o relativní údaj, který závisí např. na škálování matice \mathbf{X} a kontrastních vah. Vypovídací hodnota DP je omezena pouze na konstatování, že jedno uspořádání experimentu je pro detekci efektivnější než jiné, aniž bychom dokázali kvantifikovat míru rozdílnosti.

3. Cíle disertace

V předchozí kapitole byly popsány stěžejní metody a postupy uplatňované při analýze fMRI dat. Jak bylo naznačeno, vývoj v oblasti fMRI se zaměřuje jak na nové postupy zpracování, analýzy a hodnocení naměřených dat, tak i na optimalizaci experimentů pro zvolené způsoby zpracování. V literatuře byla popsána různá kritéria pro hodnocení optimalizace časového průběhu experimentální stimulace [8, 43-47] avšak, pokud je mi známo, opomenut zůstal vliv nepřesností v samotném provedení požadovaného úkolu (reakcí) osobou, která je podrobena experimentu.

Obečným cílem disertace je zkoumání tohoto vlivu na analýzu fMRI dat a hledání možného uplatnění zjištěných skutečností pro optimalizaci experimentu, korekci a interpretaci výsledků. Na základě nastudované odborné literatury o statistické analýze fMRI dat, principů sestavení a optimalizace experimentů, zdrojích šumu a artefaktů si definuji konkrétní cíle disertační práce takto:

- provést teoretický rozbor problematiky nepřesností v provedení experimentu osobou podstupující vyšetření (tedy nepřesností ve smyslu přesnosti a správnosti reakcí na stimulační podněty), uvést zdroje a charakter těchto nepřesností a zkoumat možný vliv na výsledky statistické analýzy.
- na základě teoretických znalostí míry šumu ve fMRI datech a jejich ověření v reálných podmínkách MR tomografu používaného neurovědní skupinou v Brně stanovit meze pro smysluplné uplatnění popsaných zdrojů nepřesností.
- provést podrobné simulace zkoumaných vlivů a tyto následně ověřit s využitím reálných dat (v případě potřeby navrhnout a realizovat experiment vhodný k získání potřebných dat).
- srovnat navzájem výsledky získané teoretickým rozbořem, simulacemi vycházejícími ze zjednodušených matematických modelů a výsledky získané z reálných dat. Popsat míru vlivu zkoumaných nepřesností na prakticky využívané typy neurovědních experimentů.
- pokusit se navrhnout kritérium pro optimalizaci průběhu experimentální stimulace z hlediska odolnosti na nepřesnost provedení experimentu a srovnat jej ve vztahu k již popsaným optimalizačním kritériím.
- pokusit se stanovit vztah pro kvantitativní míru věrohodnosti výsledků získaných nepřesným provedením, popř. stanovit korekční vztah pro zpřesnění výsledků statistiky na základě znalosti míry nepřesnosti v provedení experimentu.

4. Řešení

4.1. Teoretický rozbor řešené problematiky

Statistická analýza fMRI dat pomocí obecného lineárního modelu vyžaduje vhodný a dostatečně přesný model měřeného signálu. Tento model se zakládá na předpokládané znalosti průběhu experimentálně vyvolaných změn BOLD signálu a znalosti časového průběhu dalších možných arteficiálních vlivů. Časový průběh experimentálně vyvolaných změn BOLD signálu vytváříme pomocí průběhu experimentální stimulace a impulsní hemodynamické odezvy (hrf). Nepřesnost modelu může být způsobena špatnou znalostí hrf, nepřesností provedení experimentu vyšetřovanou osobou (jiná reakce na experimentální stimulaci než očekáváme) a chybějící znalostí dalších arteficiálních vlivů. Disertační práce se zabývá zkoumáním vlivu nepřesností v provedení experimentu. V následujícím textu bude rozebrán charakter a zdroje těchto nepřesností.

4.1.1. Zdroje a charakter nepřesností

Nepřesné provedení experimentu se může projevit několika způsoby. Na obrázku 4.1 jsou tyto projevy znázorněny na příkladu „event-related“ experimentu. Způsoby projevu lze v zásadě rozdělit do tří typů:

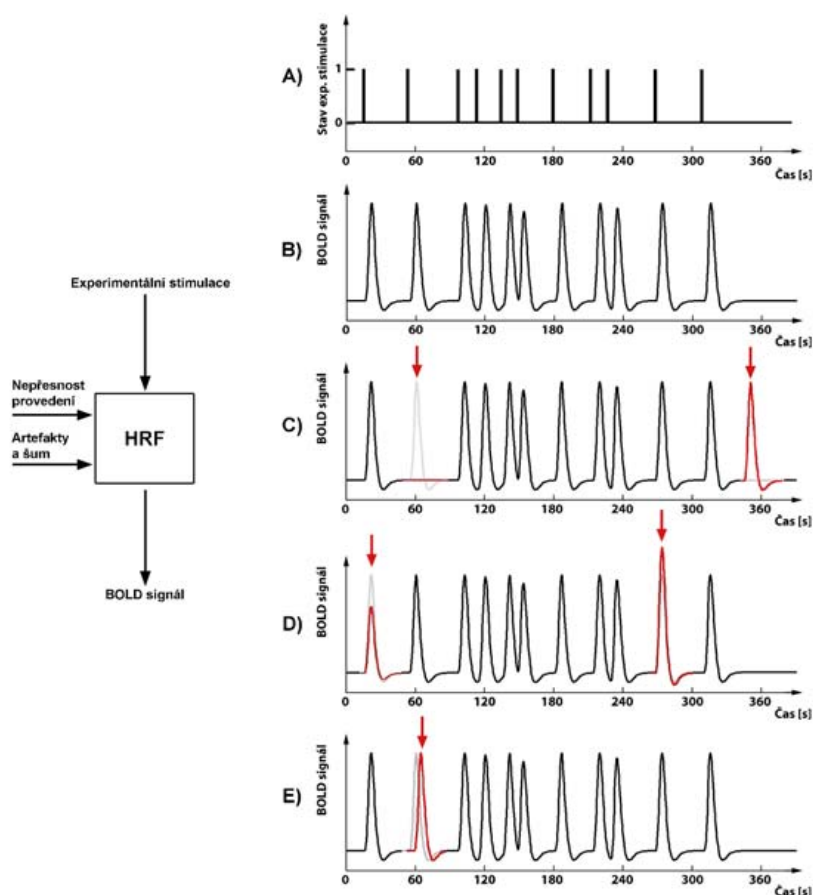
- 1) Vyšetřovaná osoba nereaguje na prezentovaný podnět nebo naopak svévolně reaguje v okamžiku, kdy se neobjevil stimulační podnět. K takovému jevu může dojít u experimentů zaměřených na pozornost a rychlé reakce.
- 2) Vyšetřovaná osoba vnímá stejné typy stimulačních podnětů s různou citlivostí, což může být zapříčiněno např. únavou. V limitním případě (chybějící odezva) se tento typ nepřesnosti shoduje s prvním typem.
- 3) Reakce na podnět jsou posunuté v čase. Prakticky zde přichází v úvahu především zpoždění (např. opět způsobené únavou, zhoršením pozornosti atd.). Můžeme uvažovat dva projevy posunu: různý posun u jednotlivých reakcí nebo stejný posun všech reakcí (celé experimentálně vyvolané složky měřeného signálu).

V případě, kdy je možné reakci sledovat a zaznamenat, dokážeme nepřesnost provedení korigovat změnou modelu. Z hlediska schopnosti odhadu míry nepřesnosti a korekce modelu můžeme neurovědní experimenty rozdělit do tří typů:

- a) Dokážeme přesně zaznamenat odezvy vyšetřované osoby na stimulační podněty (osoba např. jako součást odpovědi stiskne určené tlačítko apod., současně s fMRI experimentem je provedeno snímání EEG, fyziologických funkcí apod.). Pokud na základě těchto informací dokážeme sestavit opravený model signálu, nebudou výsledky analýzy ovlivněny nepřesností. Pro tyto případy se nemá smysl zkoumáním vlivů nepřesnosti zabývat.
- b) Nedokážeme vůbec, popř. jen s omezenou výpovědní hodnotou, zaznamenat odezvy vyšetřované osoby, avšak z dostupných informací jsme schopni odhadnout míru nepřesnosti v provedení experimentu

(vyšetřovaná osoba je např. před a po provedení experimentu podrobena psychologickému testu, který vypovídá o schopnosti zvládnout požadovaný úkol; při provádění experimentu je doplňkovým úkolem vyšetřované osoby počítat výskyt sledovaných podnětů atd.). V uvedeném případě může být velmi přínosné využití znalostí o vlivu nepřesností na výsledky fMRI analýzy, protože jsme schopni analyzovat pouze nepřesná data.

- c) Nedokážeme vůbec, popř. jen s omezenou výpovědní hodnotou, zaznamenat odezvy vyšetřované osoby a navíc nemáme ani představu o míře a charakteru nepřesností v provedení experimentu. Nedokážeme tedy stanovit míru zkreslení výsledků fMRI analýzy. Jediným příspěvkem výstupů této práce může být využití poznatků o vlivu nepřesností k optimalizaci experimentu (tedy k nalezení nejvhodnějšího uspořádání experimentální stimulace z hlediska odolnosti na výskyt nepřesností).



Obr. 4.1 Vlevo je znázorněn jednoduchý model hemodynamického systému. Experimentální stimulace je převedena prostřednictvím impulsní funkce HRF na výsledný BOLD signál. Vpravo jsou znázorněny možné projevy nepřesností v provedení experimentu. A) průběh experimentální stimulace; B) průběh očekávaného vývoje BOLD signálu; C) průběh signálu při chybějící reakci na podnět a posléze svévolné reakci; D) průběh při různé citlivosti na stejné typy stimulačních podnětů; E) průběh s opožděnou reakcí na stimulační podnět.

4.1.2. Teoretický model pro popis zkoumaných vlivů

Pro teoretický rozbor problému předpokládáme lineární model s uplatněním pouze aditivního Gaussovského šumu. Zanedbáváme vliv dalších artefaktů a systém považujeme za stacionární. Hemodynamickou odezvu budeme modelovat jako „canonical hrf“ (je tvořena subtrakcí dvou posunutých funkcí gamma rozdělení s různými parametry) používanou v programech SPM2 a SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) i v dalších programech založených na principu statistického parametrického mapování. Její průběh je znázorněn na obr. 2.1 vpravo.

Naším záměrem je vytvořit dva modely popisující časový průběh naměřeného signálu ve sledovaném voxelu. První model bude vycházet ze správného provedení experimentu (očekáváme, že osoba reaguje na stimulaci bezchybně). Druhý model bude představovat nesprávné provedení (bude zahrnovat případné odchylky od ideálního stavu provedení experimentu). Vycházíme z klasické koncepce maticového zápisu obecného lineárního modelu. První model signálu uvažujeme stejný jako základní rovnici (1) GLM, tedy

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (10)$$

kde \mathbf{Y} je sloupcový vektor o rozměru $n \times 1$ obsahující naměřený průběh signálu v uvažovaném voxelu, matice \mathbf{X} o rozměru $n \times m$ obsahuje m modelových průběhů signálu (sloupců matice, tzv. regresorů) vytvořených na základě znalosti průběhu experimentální stimulace, $\boldsymbol{\beta}$ je vektor regresních parametrů (udávajících míru uplatnění jednotlivých regresorů v naměřeném signálu) o rozměru $m \times 1$ a $\boldsymbol{\varepsilon}$ je sloupcový vektor o rozměru $n \times 1$, který obsahuje reziduální signál.

Druhý model signálu vyjádříme obdobně

$$\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{a} + \mathbf{s}. \quad (11)$$

Jednotlivé členy rovnice (10) mají stejný význam jako v rovnici (11). Za předpokladu, že model použijeme k simulaci naměřeného signálu, lze je interpretovat následovně: \mathbf{s} je vektor šumu generovaný z normálního rozdělení s nulovou střední hodnotou a rozptylem σ_s^2 , matice \mathbf{U} obsahuje základní modelové průběhy signálu, \mathbf{a} je vektor amplitud jednotlivých složek signálu. Matici \mathbf{U} můžeme rozepsat jako

$$\mathbf{U} = \mathbf{X} + \mathbf{D}, \quad (12)$$

kde \mathbf{D} je diferenční matice udávající rozdíl v modelování signálu s přesnou a nepřesnou znalostí o skutečném provedení experimentu. Následně přepíšeme druhý model do tvaru

$$\mathbf{Y} = (\mathbf{X} + \mathbf{D})\mathbf{a} + \mathbf{s}. \quad (13)$$

V případě simulace měřeného signálu pomocí rovnice (11) pak matice \mathbf{D} udává rozdíl mezi modelovými průběhy signálů použitými pro simulaci a pro odhad parametrů GLM. Uvedené rozepsání rovnice (11) pomocí (12) a zavedení matice \mathbf{D} nám umožní srovnání přesného a nepřesného modelu.

K vyjádření závislosti odhadu parametrů GLM a vypočtené statistiky na míře nepřesností učiníme následující úvahu: předpokládejme, že model (13) opravdu věrně vystihuje naměřený signál. Odhad parametrů $\boldsymbol{\beta}$ modelu (10) provedeme dle rovnice (2) a následně za \mathbf{Y} dosadíme přesný model signálu (13).

$$\begin{aligned}
 \hat{\beta} &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \\
 &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T [(\mathbf{X} + \mathbf{D})\mathbf{a} + \mathbf{s}] \\
 &= (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{X}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D}\mathbf{a} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{s}
 \end{aligned} \tag{14}$$

Poslední část výrazu je za výše uvedených předpokladů o charakteru šumu (šum je nekorelovaný se signálem a má nulovou střední hodnotu) nulová. Rovnici tak můžeme přepsat do tvaru

$$\hat{\beta} = (\mathbf{I} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D})\mathbf{a} = \mathbf{L}\mathbf{a} . \tag{15}$$

Výsledek výrazu v závorce můžeme nazvat např. maticí \mathbf{L} . Jedná se o čtvercovou matici rozměru $m \times m$ (počet sloupců matice \mathbf{X}).

Pro další úpravy budeme uvažovat nejjednodušší tvar matice \mathbf{X} používaný u experimentů s jedním typem experimentální stimulace. Matice \mathbf{X} bude obsahovat pouze dva sloupce. V prvním sloupci je modelován průběh experimentálně vyvolané změny signálu. Druhý sloupec představuje jednotkový vektor, který slouží k odhadu střední hodnoty měřeného signálu. Později rozšíříme odvození pro matici s více typy experimentálních stimulů (více než dvěma sloupci).

Uvažujeme-li, že rozdíl mezi maticemi \mathbf{X} a \mathbf{U} je jen v prvním regresoru udávajícím vlastní experimentální modulaci, pak je druhý sloupec matice \mathbf{D} nulový. Prvky vektoru tvořícího první sloupec matice \mathbf{X} označíme x_i , resp. d_i pro matici \mathbf{D} . Vyjádříme vztah pro výpočet matice \mathbf{L} z rovnice (15)

$$\begin{aligned}
 \mathbf{L} &= (\mathbf{I} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D}) \\
 &= \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \sum x_{i,1}^2 & \sum x_{i,1} \\ \sum x_{i,1} & n \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \sum x_{i,1} d_{i,1} & 0 \\ \sum d_{i,1} & 0 \end{bmatrix} \right) \\
 &= \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} n & -\sum x_{i,1} \\ \frac{n \sum x_{i,1}^2 - \sum x_{i,1} \sum x_{i,1}}{-\sum x_{i,1}} & \frac{-\sum x_{i,1}}{\sum x_{i,1}^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sum x_{i,1} d_{i,1} & 0 \\ \sum d_{i,1} & 0 \end{bmatrix} \right)
 \end{aligned} \tag{16}$$

Za předpokladu, že střední hodnota prvního sloupce matice \mathbf{X} (tedy vektoru \mathbf{X}_1) je rovna nule (tento předpoklad je snadno splnitelný), můžeme přepsat rovnici (16) do tvaru

$$\mathbf{L} = \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{\sum x_{i,1}^2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{n} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \sum x_{i,1} d_{i,1} & 0 \\ \sum d_{i,1} & 0 \end{bmatrix} \right). \tag{17}$$

Následně využijeme předpokladu, že také vektor \mathbf{D}_1 má nulovou střední hodnotu. Některé prvky pak můžeme přepsat na kovariance či variance. Získáme tak vyjádření matice \mathbf{L} jako

$$\begin{aligned} \mathbf{L} &= \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{n \cdot \text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \\ 0 & \frac{1}{n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n \cdot \text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1) & 0 \\ \sum d_{i,1} & 0 \end{bmatrix} \right) \\ &= \left(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \\ \frac{\sum d_{i,1}}{n} & 0 \end{bmatrix} \right), \end{aligned} \quad (18)$$

z čehož můžeme vyjádřit prvek $\mathbf{L}_{1,1}$, který udává koeficient pro výpočet odhadu váhy prvního regresoru (amplitudy BOLD signálu) na základě znalosti vektoru \mathbf{a}

$$\mathbf{L}_{1,1} = \left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_1)} \right) = \left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \right), \quad (19)$$

popř. přímo vztah pro výpočet váhy $\hat{\beta}_1$

$$\hat{\beta}_1 = \mathbf{L}_{1,1} a_1 = \left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \right) \cdot a_1. \quad (20)$$

Odhad váhy $\hat{\beta}_1$ (amplitudy detekovaného signálu) tedy závisí na kovarianci nepřesně modelovaného průběhu BOLD signálu a rozdílu mezi přesným a nepřesným modelem. Z uvedeného odvození (20) vyplývá, že odhad váhy $\hat{\beta}_1$ bude roven váze a_1 , pokud bude kovariance mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 nulová, což nastane ve dvou případech: modely jsou identické, tedy neexistují žádné nepřesnosti v provedení experimentu nebo případné nepřesnosti nekorelují s předpokládaným průběhem BOLD signálu.

Pro výpočet t-statistiky je dále nutné zjistit směrodatnou chybu odhadu. Pomocí vzorců (3) a (13) rozepíšeme výpočet vektoru reziduí v závislosti na rozdílové matici \mathbf{D} .

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\varepsilon} &= \mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} \\ &= ((\mathbf{X} + \mathbf{D})\mathbf{a} + \mathbf{s}) - \mathbf{X}(\mathbf{I} + (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D})\mathbf{a} \\ &= \mathbf{X}\mathbf{a} + \mathbf{D}\mathbf{a} + \mathbf{s} - \mathbf{X}\mathbf{a} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{D}\mathbf{a} \\ &= (\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T) \mathbf{D}\mathbf{a} + \mathbf{s} \\ &= \mathbf{R}\mathbf{D}\mathbf{a} + \mathbf{s} \end{aligned} \quad (21)$$

V posledním kroku byl upravený výraz v závorce nahrazen maticí \mathbf{R} , což je tzv. „residual forming matrix“ [8], pro níž platí

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{R}\mathbf{Y}. \quad (22)$$

Rozptyl reziduí vypočítáme jako

$$\begin{aligned}
 \sigma_R^2 &= \frac{1}{n-m} \boldsymbol{\varepsilon}^T \boldsymbol{\varepsilon} \\
 &= \frac{1}{n-m} [(\mathbf{RD}\mathbf{a} + \mathbf{s})^T (\mathbf{RD}\mathbf{a} + \mathbf{s})] \\
 &= \frac{1}{n-m} [(\mathbf{RD}\mathbf{a})^T \mathbf{RD}\mathbf{a} + \mathbf{s}^T \mathbf{s} + \mathbf{s}^T \mathbf{RD}\mathbf{a} + (\mathbf{s}^T \mathbf{RD}\mathbf{a})^T] \\
 &= \frac{1}{n-m} [(\mathbf{RD}\mathbf{a})^T \mathbf{RD}\mathbf{a} + \mathbf{s}^T \mathbf{s} + 2 \text{cov}(\mathbf{RD}\mathbf{a}, \mathbf{s})] \\
 &= \sigma_D^2 + \sigma_s^2 + 2 \text{cov}(\mathbf{RD}\mathbf{a}, \mathbf{s})
 \end{aligned} \tag{23}$$

Z rovnice je patrné, že celkový reziduální rozptyl můžeme popsat součtem dílčích složek, kde σ_D^2 určuje rozptyl způsobený sledovanými nepřesnostmi v provedení experimentu, σ_s^2 označuje rozptyl šumu a člen $2 \text{cov}(\mathbf{RD}\mathbf{a}, \mathbf{s})$ udává míru korelace mezi předchozími složkami. Výraz $n-m$ označujeme jako stupně volnosti. Při zanedbání stochastické šumové složky \mathbf{s} bude reziduální rozptyl záviset pouze na rozptylu reziduí způsobených nepřesnostmi, tedy

$$\sigma_{R,s \rightarrow 0}^2 = \sigma_D^2 = \frac{1}{n-m} (\mathbf{RD}\mathbf{a})^T \mathbf{RD}\mathbf{a}, \tag{24}$$

a σ_D^2 můžeme vyjádřit s využitím obdobného postupu jako u odhadu parametrů $\boldsymbol{\beta}$ přibližně následovně

$$\begin{aligned}
 \mathbf{RD}\mathbf{a} &= \begin{bmatrix} d_{1,1} - x_{1,1} \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \\ \vdots & \vdots \\ d_{i,1} - x_{i,1} \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \\ \vdots & \vdots \\ d_{n,1} - x_{n,1} \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \end{bmatrix} \cdot \mathbf{a} \\
 \sigma_D^2 &= \frac{1}{n-m} \left(\mathbf{a}^T \begin{bmatrix} \sum \left(d_{i,1} - x_{i,1} \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \right)^2 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{a} \right) \\
 &\approx a_1^2 \left(\text{var}(\mathbf{D}_1) - \frac{\text{cov}^2(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \right)
 \end{aligned} \tag{25}$$

Rozptyl reziduí způsobených nepřesnostmi experimentu tedy závisí na druhé mocnině kovariance vektorů \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 a na rozptylu vektoru \mathbf{D}_1 .

Použijeme-li pro výpočet t-statistiky rovnici (6) s vektorem kontrastních vah $\mathbf{c}^T = [1 \ 0]$ a dosadíme odvozené vztahy (20) a (25), pak získáme rovnici

$$t = \frac{\left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)}\right)}{\sqrt{\left(\text{var}(\mathbf{D}_1) - \frac{\text{cov}^2(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)}\right) \frac{1}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \frac{1}{(n-m)}}}. \quad (26)$$

Uvedený vztah platí jen pro systém neobsahující šum, což je nereálný stav. Statistika se blíží pro nulovou nepřesnost k nekonečnu a nezávisí na amplitudě změny BOLD signálu. Provedené úpravy a výsledný vztah je však možné uvažovat jen pro případy kdy $a_1 \neq 0$.

Za existence nenulové šumové složky bude vztah pro výpočet t-statistiky rozepsán ve tvaru

$$t = \frac{\left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)}\right) \cdot a_1}{\sqrt{(\sigma_D^2 + \sigma_s^2 + 2 \text{cov}(\mathbf{RDa}, \mathbf{s})) \frac{1}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} \frac{1}{(n-m)}}}. \quad (27)$$

Pro konstantní model (tedy konstantní matice \mathbf{X} a \mathbf{R}) a konstantní amplitudu měřeného signálu a_1 , pak jedinou proměnnou bude rozdílová matice \mathbf{D} , respektive její první sloupec vektor \mathbf{D}_1 .

Rozšíříme-li matici \mathbf{X} o další experimentální regresory (experiment obsahuje více typů stimulace), získáme upravené vztahy obdobným postupem. Pro jejich zjednodušení je dále vhodné uvažovat, že všechny regresory jsou nezávislé (ortogonální) a jejich kovariance tedy bude rovna nule. Níže jsou uvedeny výsledné vztahy pro matici \mathbf{X} o třech sloupcích z čehož první dva odpovídají odezvám na experimentální stimulaci.

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} 1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_2)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)} & 0 \\ \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_2, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_2)} & 1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_2, \mathbf{D}_2)}{\text{var}(\mathbf{X}_2)} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (28)$$

Vztahy pro výpočet odhadnutých vah budou vypadat následovně

$$\hat{\beta}_1 = \left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)}\right) \cdot a_1 + \left(\frac{\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_2)}{\text{var}(\mathbf{X}_1)}\right) \cdot a_2, \quad (29)$$

$$\hat{\beta}_2 = \left(\frac{\text{cov}(\mathbf{X}_2, \mathbf{D}_1)}{\text{var}(\mathbf{X}_2)}\right) \cdot a_1 + \left(1 + \frac{\text{cov}(\mathbf{X}_2, \mathbf{D}_2)}{\text{var}(\mathbf{X}_2)}\right) \cdot a_2, \quad (30)$$

$$\hat{\beta}_3 = a_3. \quad (31)$$

Pro více než dva typy experimentální stimulace lze matici \mathbf{L} zobecnit takto: Na diagonále budou výrazy odrážející vliv nepřesnosti u stimulace stejného typu jako je sledovaná váha. Zbylé prvky matice budou obsahovat výrazy udávající vliv nepřesnosti v jiném typu stimulace na sledovanou váhu. Prvky na posledním sloupci a řádku by

měli být při dodržení všech učiněných předpokladů a zjednodušení nulové s výjimkou posledního diagonálního prvku, který je roven jedné.

Výraz pro výpočet rozptylu reziduí se v případě dvou a více typů experimentálních stimulací stává velmi komplikovaný a nevyplývá z něj žádný podstatný závěr. Proto zde není uveden. Obdobně by se zkomplikoval vztah pro výpočet t-statistiky.

Je však vhodné zmínit možnost ovlivnění výpočtu kontrastu odhadnutých vah. Např. při kontrastu udávajícím rozdíl dvou vah může nastat případ, kdy se nepřesnost projeví stejně v obou vahách a nebude mít vliv na výpočet kontrastu. Každá nepřesnost však způsobí zvýšení reziduální variability σ_D^2 a dojde opět k poklesu t-statistiky.

Závěr teoretického rozboru:

- 1) V případě experimentu s jedním typem stimulačního podnětu (modelu s jedním regresorem pro vyjádření experimentálně vyvolaného efektu) závisí velikost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ lineárně na kovarianci regresoru \mathbf{X}_1 a odpovídajícího vektoru \mathbf{D}_1 .
- 2) Pro experimenty s více typy stimulačních podnětů (model s více experimentálními regresory) závisí odhadnutý efekt na lineární kombinaci kovariancí odpovídajícího regresoru matice \mathbf{X} se sloupci matice \mathbf{D} . Nepřesnost v reakci na jeden typ stimulačního podnětu se tedy může projevit i v odhadu velikosti efektů příslušejících k jiným druhům stimulačních podnětů.
- 3) Reziduální rozptyl a hodnota t-statistiky budou ovlivněny jakoukoliv nepřesností v provedení experimentu. Jejich závislost na nepřesnosti provedení experimentu bude nelineární avšak přesný charakter není snadno interpretovatelný.

4.2. Simulace nepřesností na syntetických datech

Pro ověření výše odvozených vztahů a získání podrobnějšího náhledu na projevy sledovaných nepřesností byly nejprve provedeny simulace na syntetických datech [48, 49]. Simuloval jsem všechny popsání varianty nepřesností v experimentální stimulaci při různých úrovních Gaussovského šumu ($\sigma = 0,01; 0,1; 0,5; 1; 2$ a 5). Simulace byly realizovány v programu Matlab verze 7.5 s využitím některých funkcí (skriptů pro Matlab) z programového balíku SPM5. Podrobný popis simulací a jednotlivých konfigurací simulovaných experimentů je uveden v příloze P1. V hlavním textu bude z důvodu přehlednosti upřednostněn popis nejvýznamnějších výsledků.

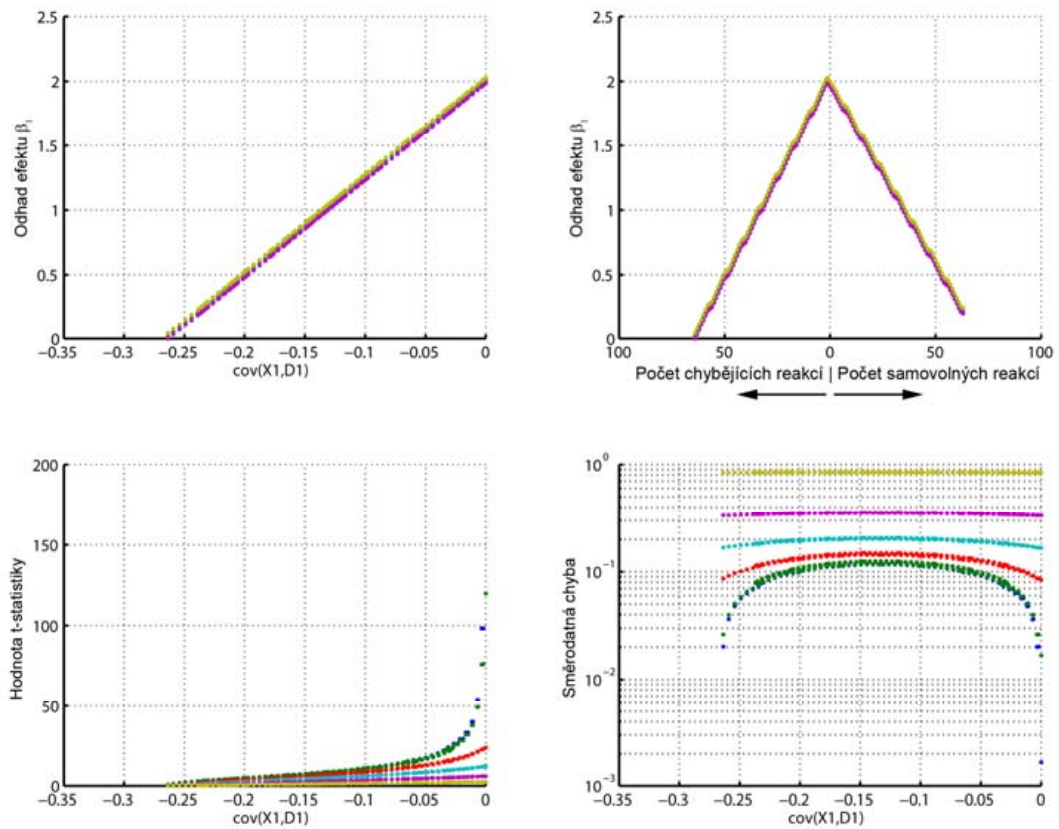
4.2.1. Experimenty s jedním typem stimulace

V následujících simulacích bylo využito experimentální uspořádání s jedním typem stimulačních podnětů (matice \mathbf{X} obsahovala dva sloupce – model experimentálně vyvolaných změn signálu a jednotkový vektor). Simulace byla provedena s blokovým i „event-related“ uspořádáním experimentální stimulace. V obou případech jsem vycházel z experimentálních uspořádání běžně používaných na brněnském neurovědním

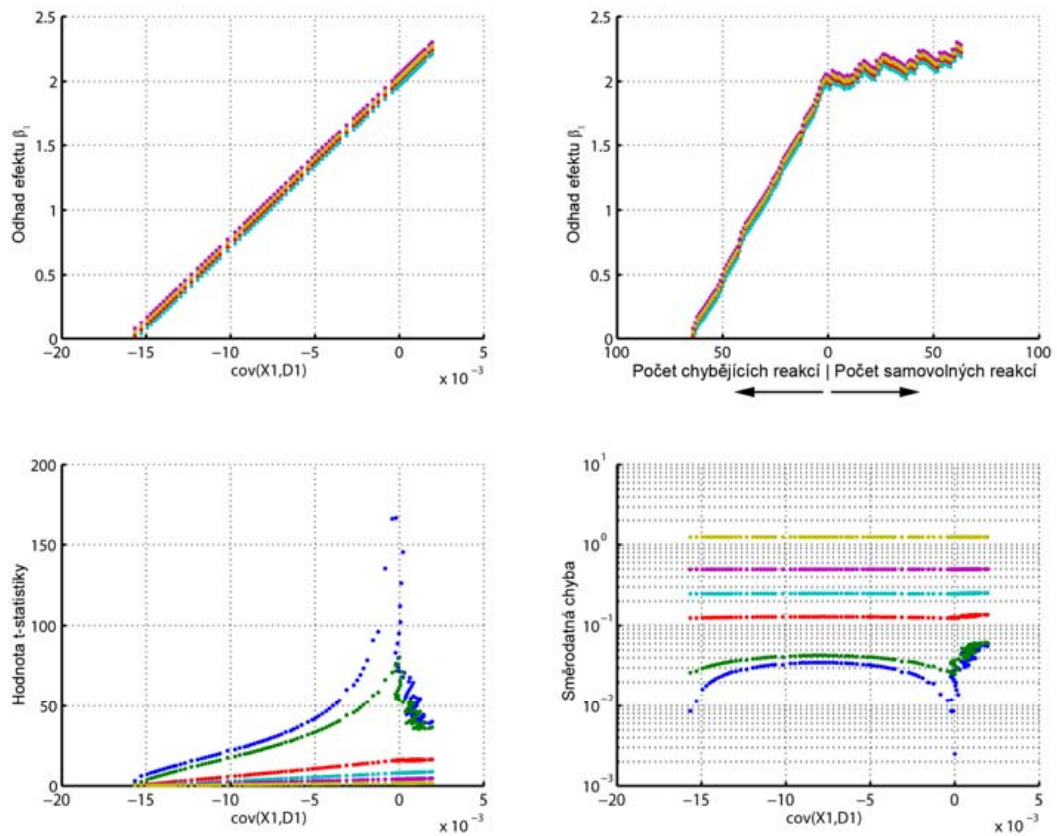
pracovišti i ve světě. Ukázky časových průběhů experimentální stimulace a výsledných syntetických signálů jsou uvedeny v příloze P1 na obrázcích P1.2 až P1.4. Vzhledem k velkému množství výsledků simulací jsou podrobné výsledky jsou součástí přílohy (obrázky P1.5 až P1.15). V následujícím textu budou zařazeny pouze nejvíce ilustrativní výsledky.

Na obrázcích 4.2 až 4.5 jsou grafy představující výsledky simulací chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Simulace potvrdily, že odhadnutá váha $\hat{\beta}_1$ (velikost efektu) je lineárně závislá na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 a to pro všechny uvažované varianty nepřesností (viz. popis a obrázky k dalším typům nepřesností). Vliv nepřesností na odhad velikosti efektu jsem proto uvedl vždy v závislosti na této kovarianci, ale navíc také v závislosti na původní kvantifikaci míry nepřesnosti. Na obr. 4.2 až 4.5 je touto mírou počet chybějících reakcí (záporné hodnoty na ose x) nebo počet samovolně iniciovaných reakcí (kladné hodnoty na ose x). Při sledování směrodatné chyby odhadu a výsledné t-statistiky je volba nezávisle proměnné problematičtější neboť sledované hodnoty závisí mimo kovariance mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 i na rozptylu vektoru \mathbf{D}_1 . Přesto jsem z důvodů porovnatelnosti všech tří typů nepřesností zvolil nezávisle proměnnou jako $\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$.

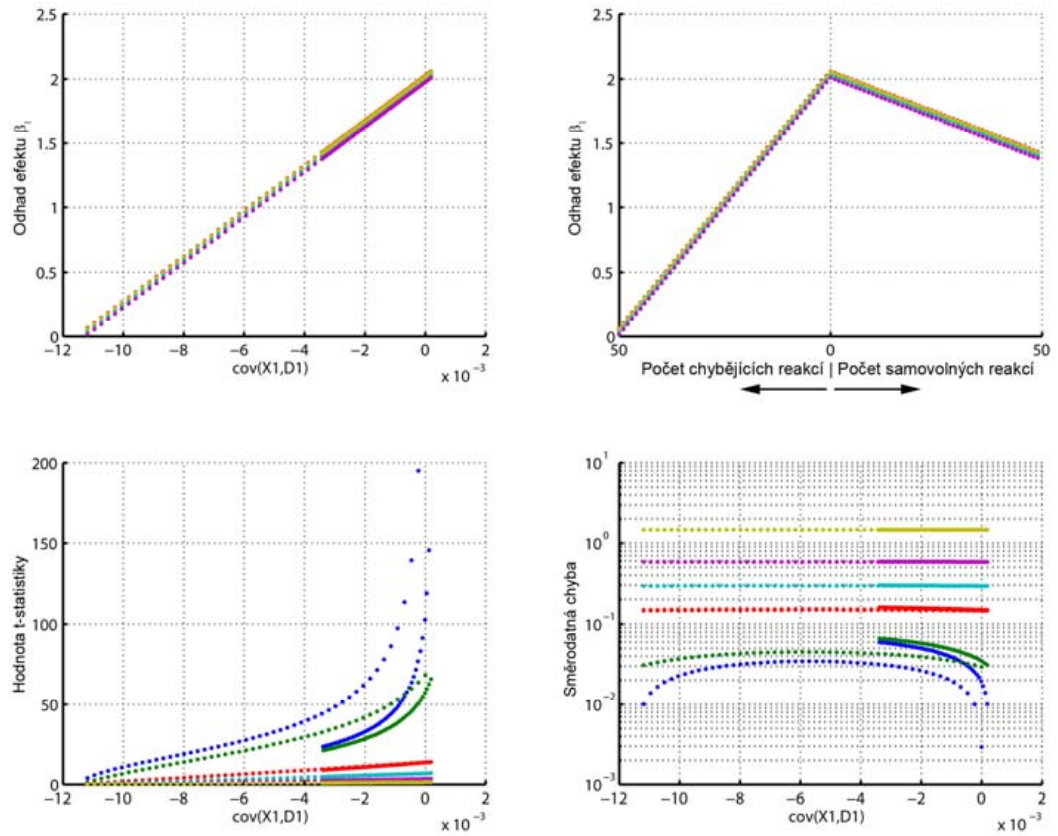
Obrázek 4.2 znázorňuje vliv chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí u blokového experimentu. Obrázek 4.3 znázorňuje tytéž závislosti pro simulace nepřesností v „event-related“ experimentu. Zajímavým zjištěním je průběh odhadu velikost efektu na počtu samovolně iniciovaných událostí. Chování lze vysvětlit superpozicí blízkých reakcí. V simulovaném signálu tak získáme v příslušných okamžicích predikovaných reakcí vyšší změnu signálu a dochází k nadhodnocení odhadu velikosti efektu. Pro znázornění výsledků bez přítomnosti popisovaného jevu byla provedena simulace s uplatněním minimální vzdálenosti mezi sousedícími reakcemi (jak původními, tak samovolně iniciovanými). Výsledky simulace jsou na obrázku 4.3. V kapitole popisující srovnání s reálnými daty bude věnován prostor i pro ověření popisované skutečnosti. Doposud učiněná zjištění mě vedly také k porovnání vlivu různých uspořádání stimulace (rozložení stimulů v čase) „event-related“ experimentu. Výsledek těchto simulací je znázorněn na obrázku 4.5. Obrázek 4.6 představuje simulace provedené s aditivním šumem o velikosti $\sigma = 0,01$ (téměř zanedbatelný šum umožní sledovat projevy nepřesností). Výsledek simulací pro $\sigma = 1$ (poměrně významný šum podobný reálným hodnotám – viz. kapitola 4.3.1) je uveden v příloze P1.



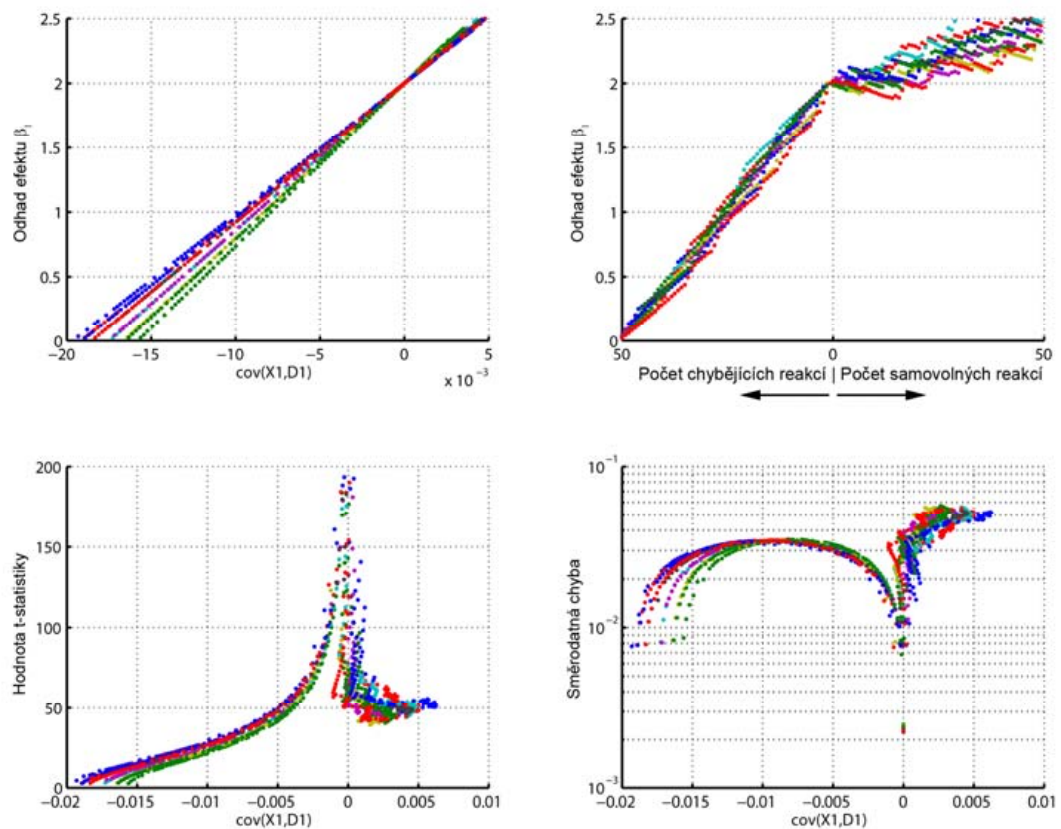
Obr. 4.2 Výsledky simulací pro blokové uspořádání experimentu a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí (uvažováno ovlivňování i dílčích částí bloků). Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.3 Výsledky simulací pro event-related uspořádání experimentu a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.4 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment s dodržení minimální vzdálenosti sousedních reakcí. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.5 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment s různým rozmístěním stimulů (barevné odlišení). Simulace provedeny pro aditivní šum o velikosti $\sigma_s=0,01$. Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

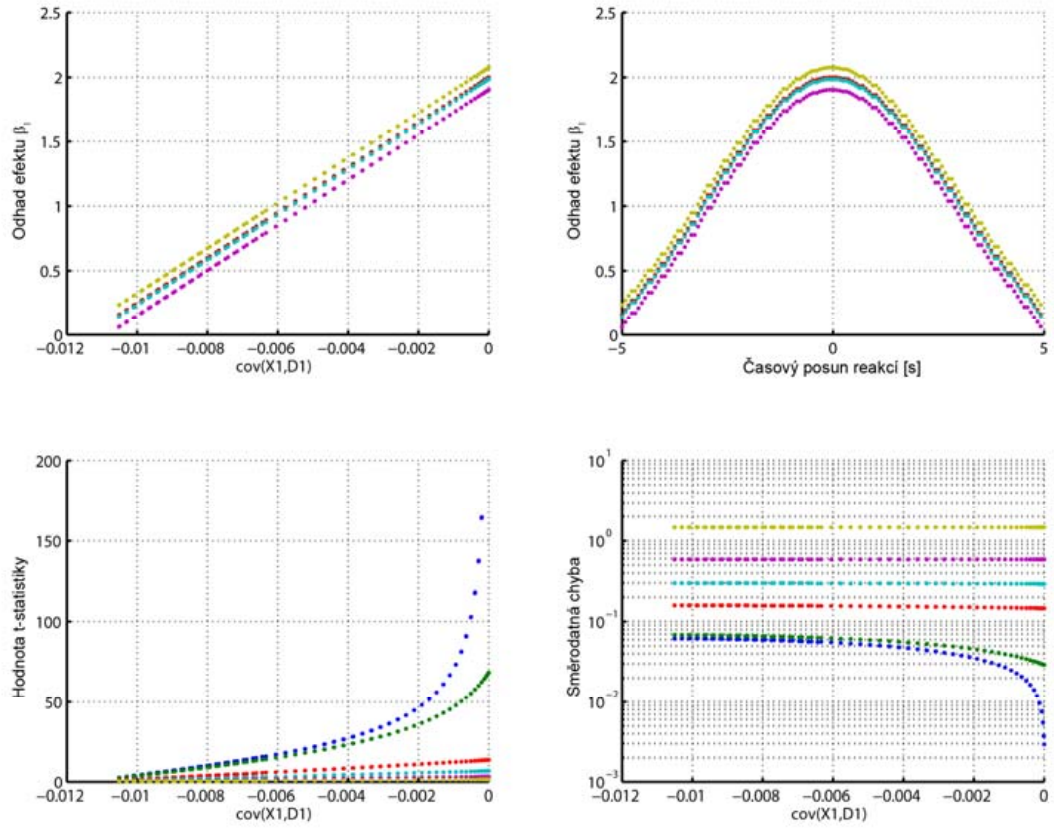
Závěry ze simulací nepřesnosti typu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí:

- 1) Simulace potvrdily lineární závislost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 .
- 2) Závislosti směrodatné chyby odhadu a t-statistiky na nepřesnosti vyjádřené kovariancí mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 jsou nelineární.
- 3) S rostoucí velikostí aditivního šumu se méně uplatňují projevy nepřesností na směrodatnou chybu odhadu. Tato se stává nezávislou na simulovaných nepřesnostech a závislost t-statistiky na $\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ se stává lineární.

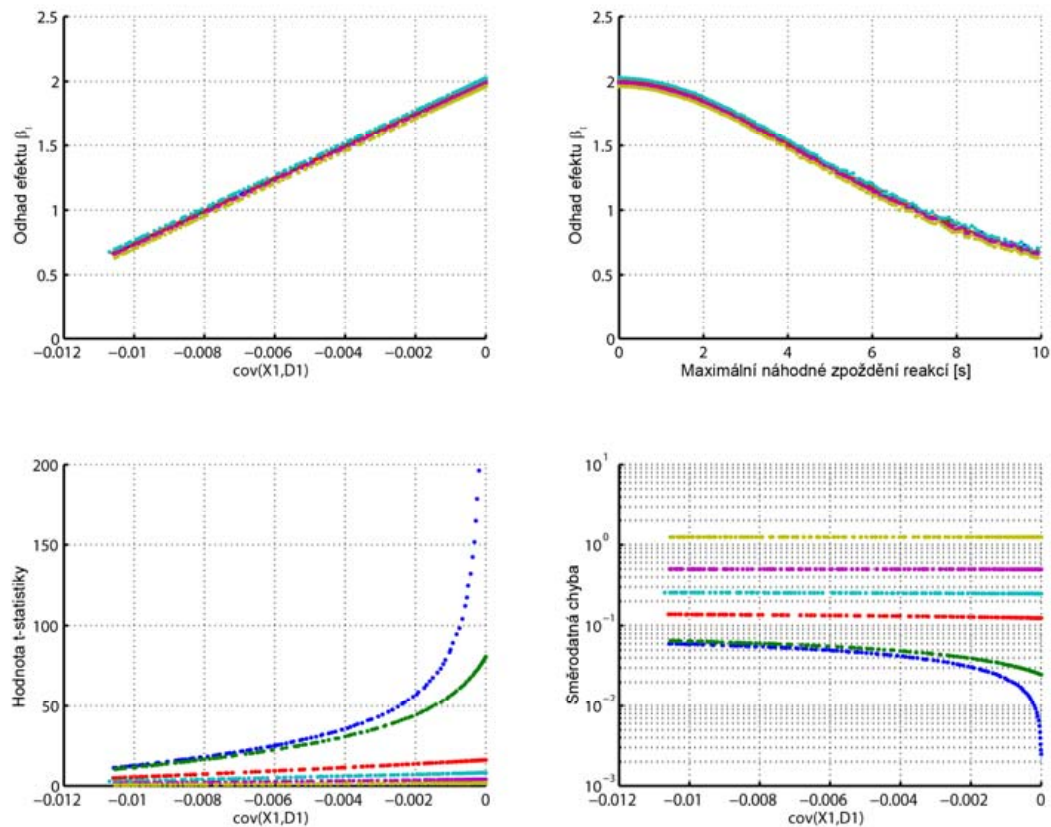
- 4) Především při vykreslení závislosti odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ přímo na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí můžeme pozorovat vliv uspořádání experimentální stimulace (a souvisejícího způsobu umísťování simulovaných samovolně iniciovaných reakcí) na průběh charakteristiky. Tato je v ideálním případě lineární s maximem pro přesné provedení experimentu a klesající při chybějících i samovolně iniciovaných reakcích. V případě, kdy při simulaci dochází k superpozici reakcí na blízké stimuly, je závislost již jen po částech lineární. Při simulaci samovolně iniciovaných reakcí může vlivem toho jevu docházet k nadhodnocení odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$.

Simulace vlivu nepřesností projevujících se posunem reakcí vůči stimulu byly provedeny opět pro blokový i „event-related“ experiment. Byly použity dva přístupy: simulace stejnoměrného posunu všech reakcí (v tomto případě posun oběma směry, tedy předbíhání i zpoždování reakcí) a simulace náhodného zpoždění každé reakce nezávisle na ostatních reakcích.

Na obrázku 4.6 jsou znázorněny výsledky simulací pro „event-related“ experiment a stejnoměrný posun všech událostí. Tytéž výsledky pro blokový experiment jsou uvedeny v příloze. „event-related“ experiment reaguje na posun mnohem citlivěji. Vyžaduje tedy větší míru přesné znalosti skutečného provedení. Na obrázku 4.7 jsou tytéž charakteristiky pro druhou variantu simulace – nezávislé zpoždění jednotlivých reakcí. Výsledky těchto dvou přístupů simulace jsou pro blokový i „event-related“ experiment podobné. Zpomalení rychlosti poklesu odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ je možné vysvětlit shodou nové pozice posunuté reakce s okamžikem očekávané reakce na sousední (obecně jiný) stimul.



Obr. 4.6 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se stejnoměrným posunem všech reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



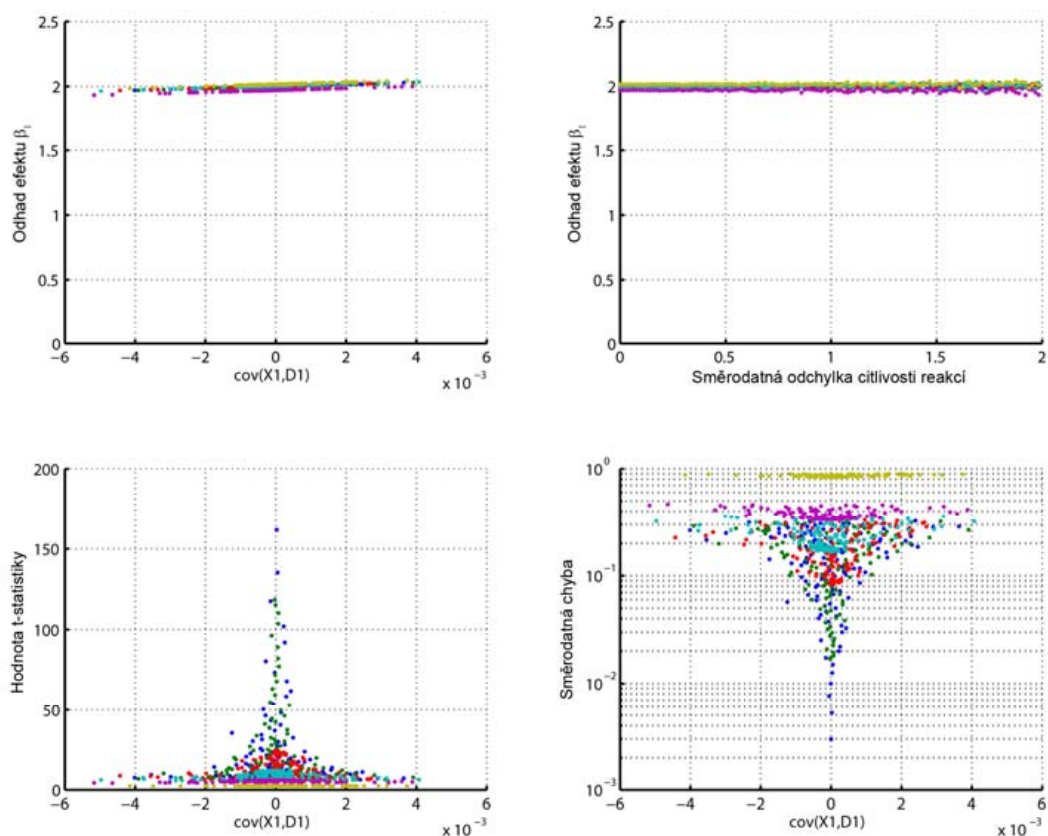
Obr. 4.7 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním jednotlivých reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_S=0,01$ (modře) po $\sigma_S=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

Závěry ze simulací nepřesnosti typu časového posunu reakcí:

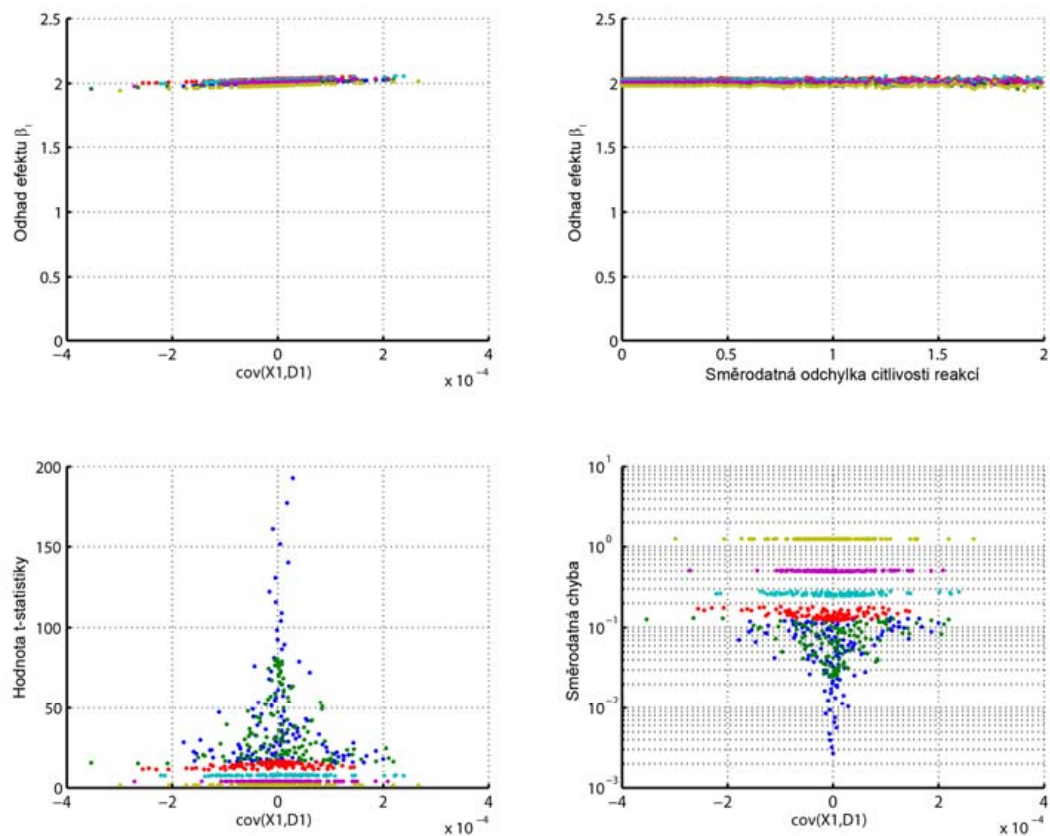
- 1) Simulace potvrdily lineární závislost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 .
- 2) Závislosti směrodatné chyby odhadu a t-statistiky na nepřesnosti vyjádřené kovariancí mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 jsou nelineární.
- 3) S rostoucí velikostí aditivního šumu se méně uplatňují projevy nepřesností na směrodatnou chybu odhadu. Tato se stává konstantní (nezávislou na simulovaných nepřesnostech) a závislost t-statistiky na $cov(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ se stává lineární.
- 4) „Event-related“ experiment reaguje na časový posun reakcí významněji než blokový – je tedy citlivější na drobné odchylky od správného provedení. Charakter zjištěných závislostí je však pro oba typy experimentů stejný.

- 5) Při větších posunech dochází ke zpomalení poklesu odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$, což je možné vysvětlit shodou nové pozice posunuté reakce s okamžikem očekávané reakce na sousední (obecně jiný) stimul.

Poslední sledovanou variantou nepřesností je rozdílná citlivost jednotlivých reakcí na stejný typ stimulu. Výsledky simulací jsou uvedeny na obrázcích 4.8 (event-related experiment) a 4.9 (blokový experiment). U obou typů experimentů získáváme obdobné výsledky. Odhad efektu $\hat{\beta}_1$ není závislý na změně citlivosti, pokud je střední hodnota odchylky od standardní citlivosti rovna nule. Pro vyšší úroveň aditivního šumu se vytrácí vliv této formy nepřesnosti na t-statistiku (tato je téměř konstantní).



Obr. 4.8 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se rozdílnou citlivostí jednotlivých reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na směrodatné odchylce citlivosti reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.9 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se rozdílnou citlivostí jednotlivých reakcí a blokový experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na směrodatné odchylce citlivosti reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

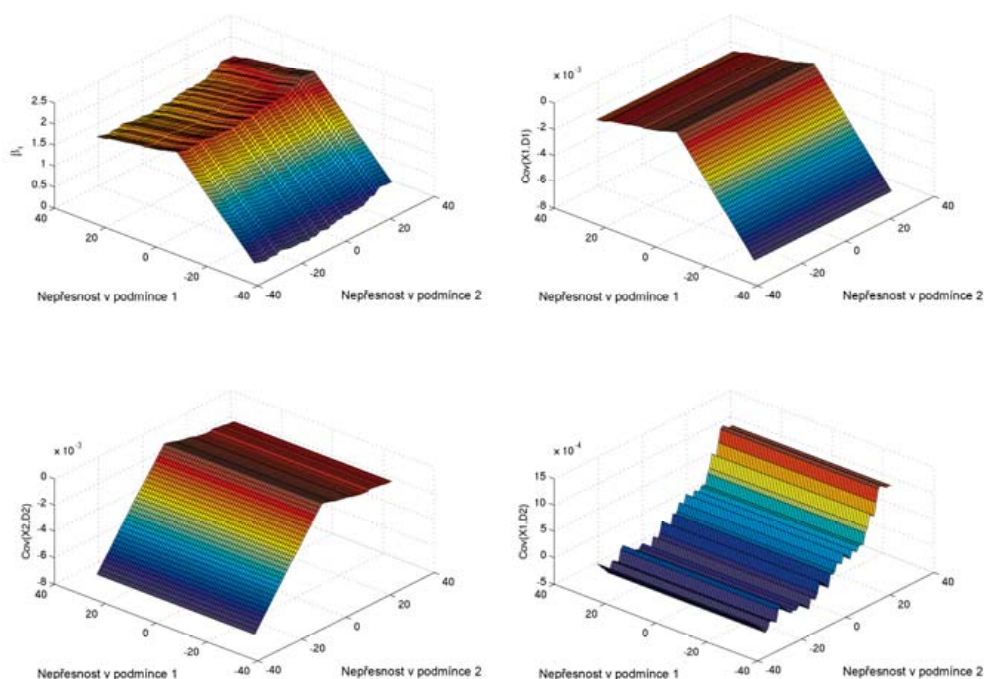
Závěry ze simulací nepřesnosti typu rozdílné sensitivity reakcí:

- 1) Simulace potvrdily lineární závislost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Při nulové střední hodnotě změn senzitivity je však odhadnutý efekt $\hat{\beta}_1$ nezávislý na míře nepřesnosti.
- 2) Závislosti směrodatné chyby odhadu a t-statistiky na nepřesnosti vyjádřené kovariancí mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 (míře nepřesnosti) se výrazněji projeví jen pro malé hodnoty aditivního šumu. Pro vyšší hodnoty šumu se sledované parametry stávají nezávislými na nepřesnosti.
- 3) Zjištěné závislosti jsou obdobné pro „event-related“ i blokový experiment.

4.2.2. Simulace experimentu s dvěma typy stimulů

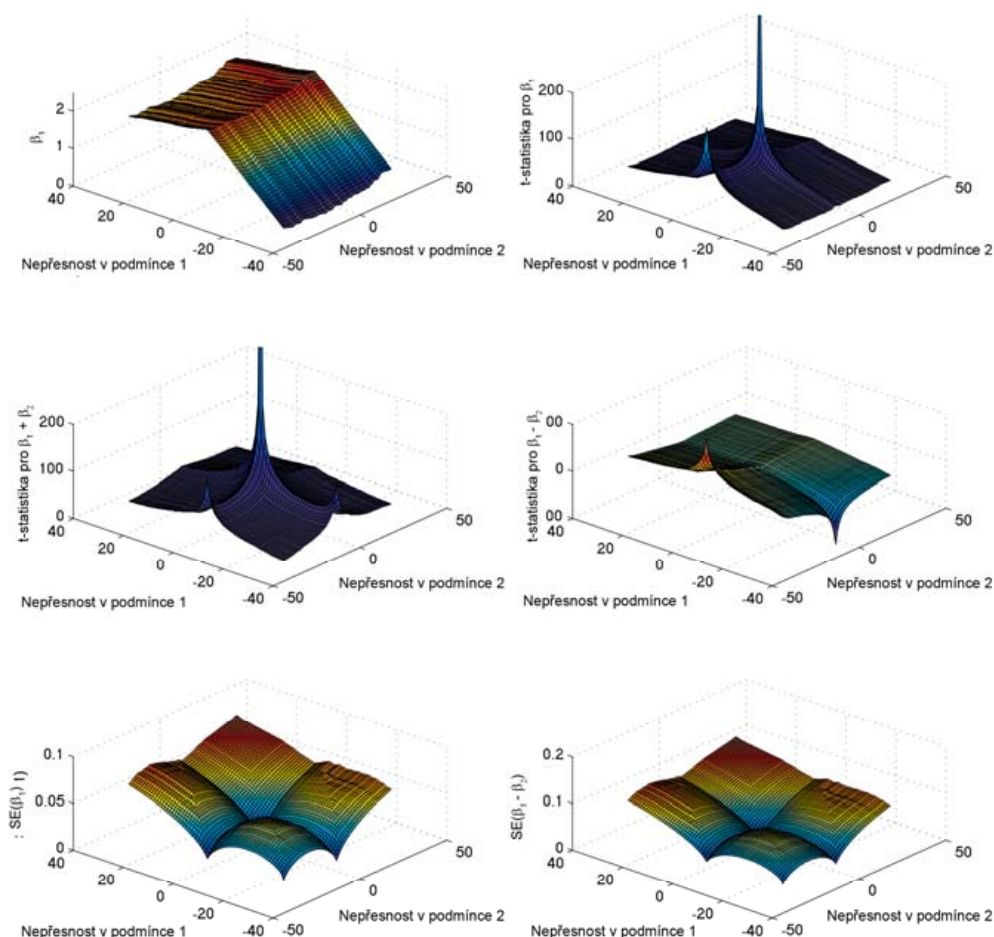
Simulace experimentu s dvěma typy stimulů probíhaly velmi podobně simulacím s jedním typem stimulů. Rozdíly byly zejména v určitých zjednodušeních či zavedených omezeních. Podrobněji jsou parametry simulací popsány v příloze P1.

Na obrázku 4.10 jsou znázorněny výsledky simulací pro nepřesnost typu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Z grafů je patrné, že pro konstantní nepřesnost v jednom typu stimulů závisí velikost efektu druhého typu stimulů pouze na nepřesnosti projevující se ve druhém typu stimulů. Na dalších obrázcích bude popsáno chování patrné i pro další sledované veličiny. Grafy na obrázku 4.10 dále ukazují závislost kovariance mezi různými sloupci matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . Z obrázku je tedy patrné, že příslušné kovariance (kovariance mezi \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 pro první typ stimulu, resp. kovariance mezi \mathbf{X}_2 a \mathbf{D}_2 pro druhý typ stimulu) můžeme opět využít jako nezávisle proměnné k vyjádření míry nepřesnosti. Srovnání vlivu použité nezávisle proměnné při sledování výsledků t-statistiky je uvedeno v příloze P1 (obr. P1.17 a P1.19) Linearizace závislosti t-statistiky na míře nepřesnosti při vyšší hladině aditivního šumu je také uvedena v příloze (obr. P1.20).



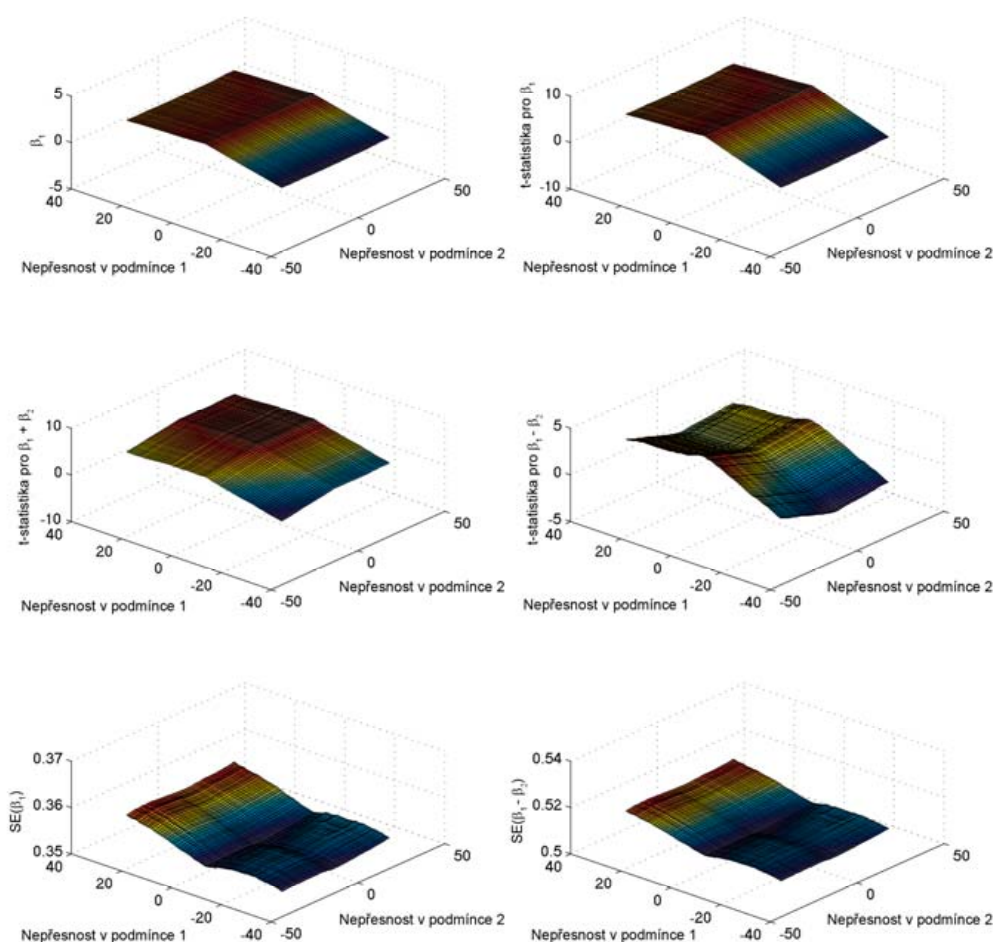
Obr. 4.10 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vpravo nahoře: graf závislosti kovariance mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti kovariance \mathbf{X}_2 a \mathbf{D}_2 . Vpravo dole: graf závislosti kovariance \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_2 .

Při zobrazování výsledků simulací experimentu s dvěma typy stimulů se vyskytuje výrazně větší množství proměnných, jejichž závislosti můžeme sledovat. Jedná se o vlastní efekty každého typu stimulů, popř. jejich součet či rozdíl (tyto jsou ale lineární kombinací jednotlivých efektů a lze si je snadno odvodit). Hodnotu t-statistiky je však vhodné sledovat pro všechny odlišné lineární kombinace (kontrasty) odhadnutých efektů.

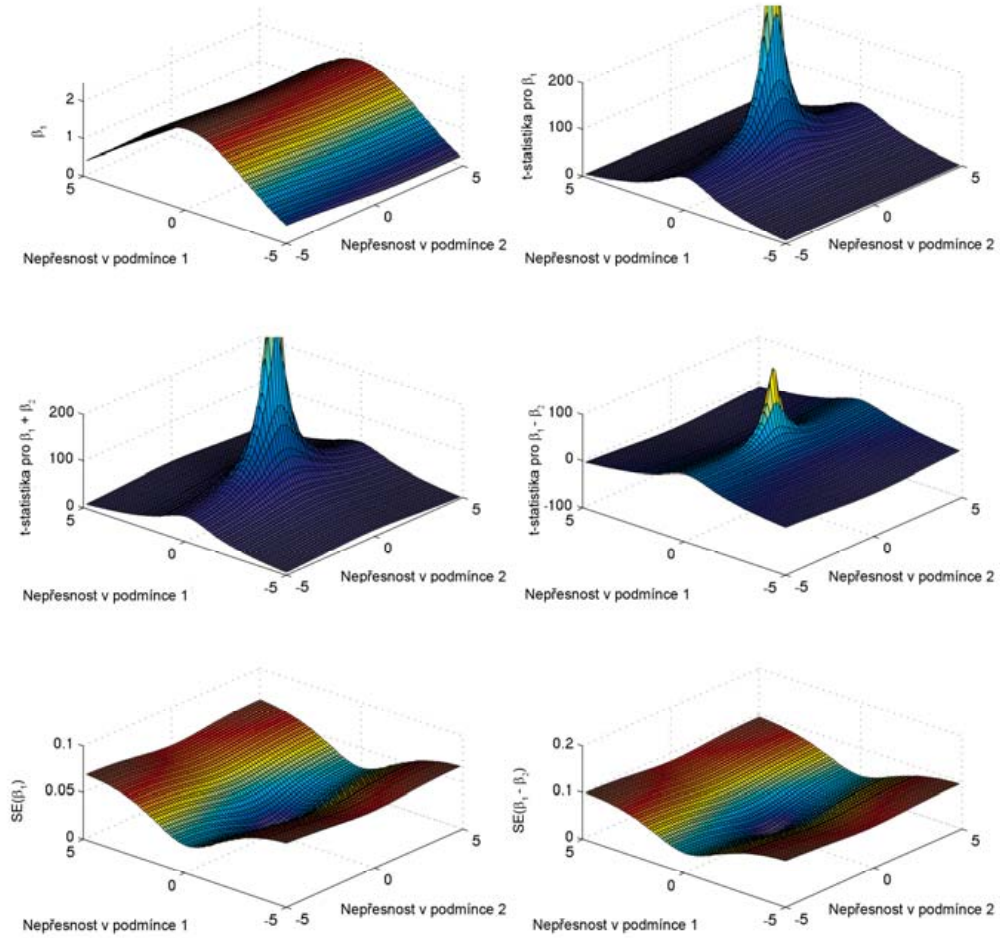


Obr. 4.11 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

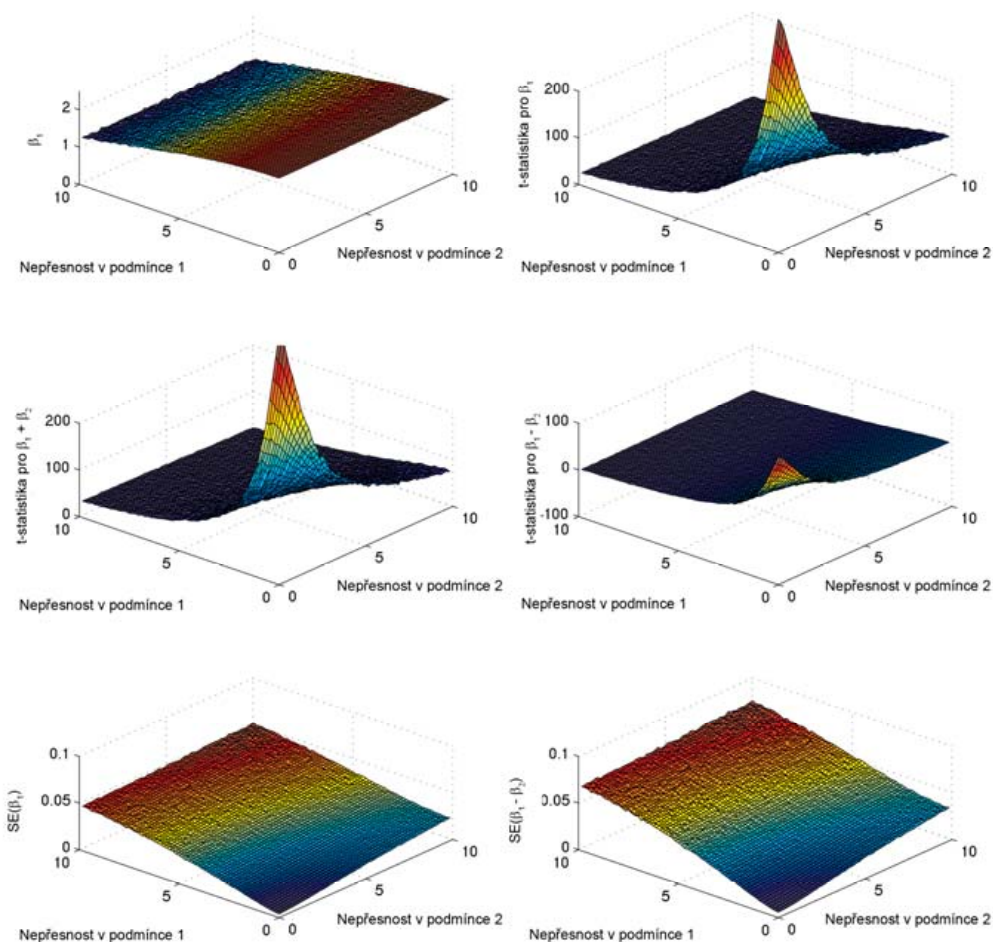
Obrázky 4.11 až 4.14 ukazují přehledně vliv nepřesnosti na několik vybraných sledovaných proměnných. Pro konkrétní typ nepřesnosti, hladinu šumu a vektor efektů **a** jsem zvolil k prezentaci vždy 6 sledovaných proměnných s největší vypovídací hodnotou. Jedná se o odhad velikosti efektu $\hat{\beta}_1$, hodnotu t-statistiky pro kontrasty $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$ a $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$ a směrodatnou chybu odhadu pro kontrasty $\hat{\beta}_1$ a $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Jako nezávisle proměnné jsem zvolil míru nepřesnosti vyjádřenou přímo pomocí počtu chybějících/samovolných reakcí, resp. časového posunu. Kompletní výsledky jsou uvedeny v příloze P1 (obrázky P1.21 až P1.32).



Obr. 4.12 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



Obr. 4.13 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se časovým posunem všech reakcí daného typu a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



Obr. 4.14 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním nezávisle pro každou reakci a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

Závěry ze simulací nepřesnosti pro experiment s dvěma typy stimulů:

- 1) Simulace potvrdily lineární závislost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 , resp. efektu $\hat{\beta}_2$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_2 a \mathbf{D}_2 . Příslušné kovariance je tedy opět možné použít jako nezávisle proměnné vyjadřující míru nepřesnosti.

- 2) Při konstantní míře nepřesnosti v jednom typu stimulů se sledované proměnné pro druhý typ nepřesnosti chovají obdobně, jako simulace experimentu s jediným typem stimulů.
- 3) Při vyšší hladině aditivního šumu dochází opět k linearizaci sledovaných závislostí. V případě nezávisle proměnné ve formě kovariancí platí lineární vztah pro chybějící/samovolné reakce i pro časový posun reakcí. Pokud zvolíme jako nezávisle proměnnou fyzikálně vyjádřenou míru nepřesnost, pak pozorujeme lineární chování jen v závislosti na počtu chybějících/samovolných reakcí, nikoli v závislosti na časovém posunu.
- 4) Pokles t-statistiky pro rozdílový efekt se projeví i v případě, že vlastní rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$ je nulový.

4.2.3. Závěry ze simulací založených na syntetických datech

- 1) Simulace potvrdily lineární závislost odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Zjištěná skutečnost platí pro všechny zkoumané typy nepřesností. V případě experimentu s více typy stimulů platí uvedená závislost pro sledovaný efekt a jemu odpovídající kovarianci sloupců matic \mathbf{X} a \mathbf{D} .
- 2) Pomocí simulací jsme potvrdili nelineární závislost reziduálního rozptylu a t-statistiky na míře nepřesnosti. V případě reziduálního rozptylu se zjištěná závislost projevuje různě pro jednotlivé typy nepřesností, avšak svým charakterem připomíná parabolu. Závislost t-statistiky je spíše hyperbolická.
- 3) Se vzrůstající mírou aditivního šumu převažuje v celkové reziduální variabilitě tato složka na úkor variability způsobené nepřesnostmi. V případě, kdy můžeme variabilitu nepřesností zanedbat, se stává závislost t-statistiky lineární.
- 4) Zjištěné skutečnosti platí obdobně pro experimenty s více typy stimulů.

4.3. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat

4.3.1. Ověření míry šumu v reálných datech

Dalším krokem je ověření teoretických výsledků a simulací s reálnými daty a stanovení rozsahu uvažovaných nepřesností vzhledem k přirozené úrovni šumu ve fMRI datech. Teprve pak je možné vytvořit závěry o míře uplatnění zjištěných skutečností v praxi. Z publikovaných prací [24] víme, že úroveň šumu závisí na velikosti signálu. Na čtyřech osobách jsme provedli kontrolní měření k ověření tohoto jevu v podmínkách našeho MR tomografu. Naměřená data jsou prezentována v tabulce 4.1.

	Typ akvizice	SD v mozku	Průměrná intenzita v mozku	Lokální SD	Lokální průměrná intenzita	Reziduální rozptyl z GLM	β_1 (efekt stimulace)	β_2 (střední hodnota)
Osoba č. 1	Null $\alpha=90^\circ$	9,98	565	8,54	498	0,674	0,20	127
	Null $\alpha=75^\circ$	9,14	548	7,70	475	0,748	0,07	124
	Null $\alpha=60^\circ$	9,07	501	8,22	425	0,973	0,11	123
	Exp komplet	9,58	564	9,06	495	0,523	1,19	126
	Exp stimul.	9,27	564	8,14	498	---	---	---
	Exp klid	9,41	564	8,28	492	---	---	---
Osoba č. 2	Null $\alpha=90^\circ$	8,51	578	6,99	569	0,403	0,07	148
	Null $\alpha=75^\circ$	7,57	567	6,32	553	0,380	0,10	146
	Null $\alpha=60^\circ$	7,65	523	6,28	504	0,377	0,09	145
	Exp komplet	9,40	578	7,36	571	0,436	0,85	148
	Exp stimul.	8,02	578	6,65	573	---	---	---
	Exp klid	8,11	578	6,34	569	---	---	---
Osoba č. 3	Null $\alpha=90^\circ$	8,32	561	8,27	506	0,865	0,14	128
	Null $\alpha=75^\circ$	7,37	548	6,70	488	0,519	0,07	125
	Null $\alpha=60^\circ$	7,22	505	6,60	453	0,618	0,09	123
	Exp komplet	8,46	560	10,42	508	0,762	2,19	127
	Exp stimul.	7,99	560	7,36	513	---	---	---
	Exp klid	8,20	560	8,34	503	---	---	---
Osoba č. 4	Null $\alpha=90^\circ$	8,65	583	7,65	583	0,383	0,15	136
	Null $\alpha=75^\circ$	8,36	577	7,51	571	0,439	0,07	136
	Null $\alpha=60^\circ$	7,88	539	7,02	529	0,499	0,18	134
	Exp komplet	9,24	585	9,54	577	0,463	1,2	136
	Exp stimul.	9,04	585	8,29	580	---	---	---
	Exp klid	8,88	585	8,44	574	---	---	---

Tab. 4.1 Přehled naměřených charakteristik šumu u čtyř osob. Měření provedeno na MR tomografu Siemens Symphony 1,5T. Použity echoplanární sekvence s TE = 40 ms, TR (scan repeat time) = 3 s, naměřené série v délce 104 skenů. Null = klidová data, měřeno postupně pro tři různé hodnoty sklápěcího úhlu. Exp = experiment s pohybem prstů na pravé ruce, blokové uspořádání s délkou aktivního i klidového úseku 24 s. Komplet = vypočtené z celé časové série, stimul = vypočtené ze skenů při aktivní stimulaci, klid = vypočtené ze skenů v klidových úsecích. SD = směrodatná odchylka intenzity všech obrazových voxelů uvnitř mozku.

Zjistili jsme, že při námi dosažených malých změnách BOLD signálu (v jednotkách procent, podobně jako při fMRI experimentu) není statisticky významný rozdíl mezi pozorovanou velikostí šumu. Při obvyklém postupu zpracování dat dochází k normalizaci průměrné hodnoty BOLD signálu na hodnotu 100. Skutečné hodnoty průměrného signálu ve sledované oblasti jsou uvedeny v posledním sloupci tabulky. Po normalizaci velikosti signálu se obvyklá hodnota šumu, určená na základě rozptylu reziduí, pohybuje v řádu desetin (v námi ověřovaných datech byl reziduální rozptyl

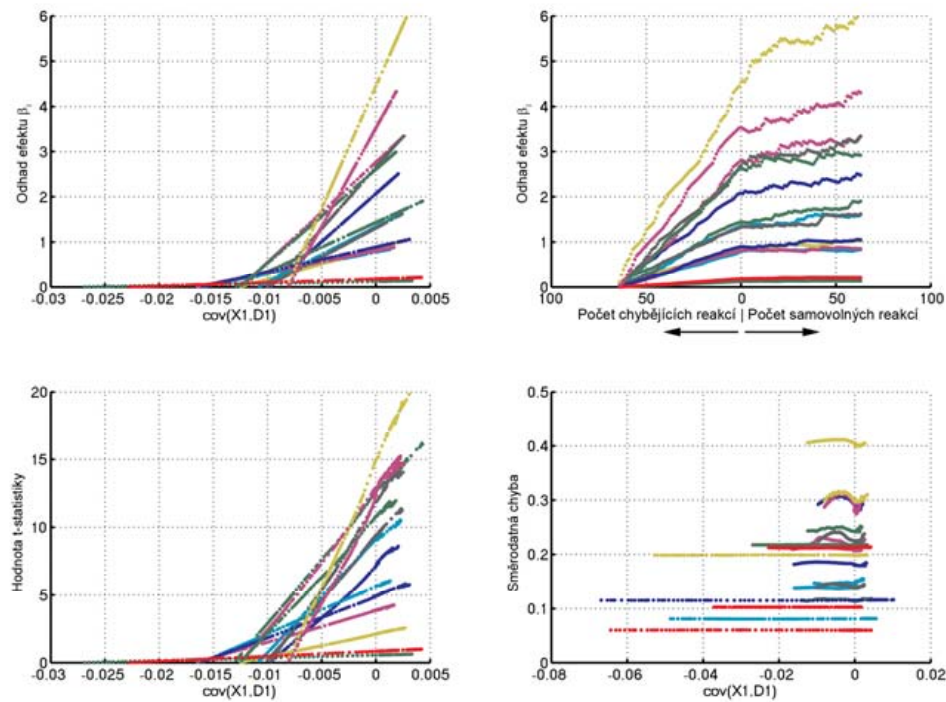
$0,57 \pm 0,20$). Rozptyl reziduí způsobený nepřesnostmi v experimentu je řádově nižší (cca 10^{-2}). Tímto zjištěním se potvrzuje uplatnění skutečnosti naznačené již z předchozích simulací. Vliv nepřesnosti na výsledný reziduální rozptyl by měl být u reálných měření téměř zanedbatelný a závislost t-statistiky na míře nepřesnosti by měla odpovídat závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$, resp. kontrastu vah u složitějších experimentů.

4.3.2. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 1

Závěry učiněné na základě teoretického rozboru a simulací se syntetickými daty je nutné ověřit pomocí reálných měření. Je však velmi problematické navrhnout a realizovat takový experiment, jehož výstupy by přímo potvrdily platnost předchozích zjištění. Proto byly zvoleny dva odlišné přístupy využívající reálná data k maximálně věrohodné simulaci nepřesností.

První způsob je popsán podrobněji v příloze P1.3. Tento přístup využívá časový průběh skutečně naměřených dat ve zvoleném voxelu a identifikovanou hemodynamickou odezvu pro umělé vytváření změn v naměřených datech.

Kompletní výsledky jsou uvedeny v příloze P1.3 (obrázky P1.34 až P1.43). Na obrázku 4.15 jsou zobrazeny výsledky pro nepřesnost typu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Na obrázku 4.16 jsou výsledky pro nepřesnost typu časového posunu. V jednom obrázku jsou vždy vyneseny sledované závislosti pro všech 20 osob (odlišeno barevně) a jednu oblast zájmu z níž byl získán časový průběh signálu. Výsledky potvrzují závěry učiněné na základě syntetických dat. V případě chybějících a samovolně iniciovaných reakcí závisí sledovaná velikost efektu (váha $\hat{\beta}_1$) i t-statistika lineárně na kovariaci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Také pokud vyneseme velikost efektu v závislosti na počtu chybějících událostí, je závislost téměř lineární a velmi podobná syntetickým datům. Samovolně iniciované reakce vyvolávají stejný efekt pozorovaný už u syntetických dat, kdy vlivem superpozice reakcí na blízké stimuly dochází k nadhodnocení odhadnutého efektu.

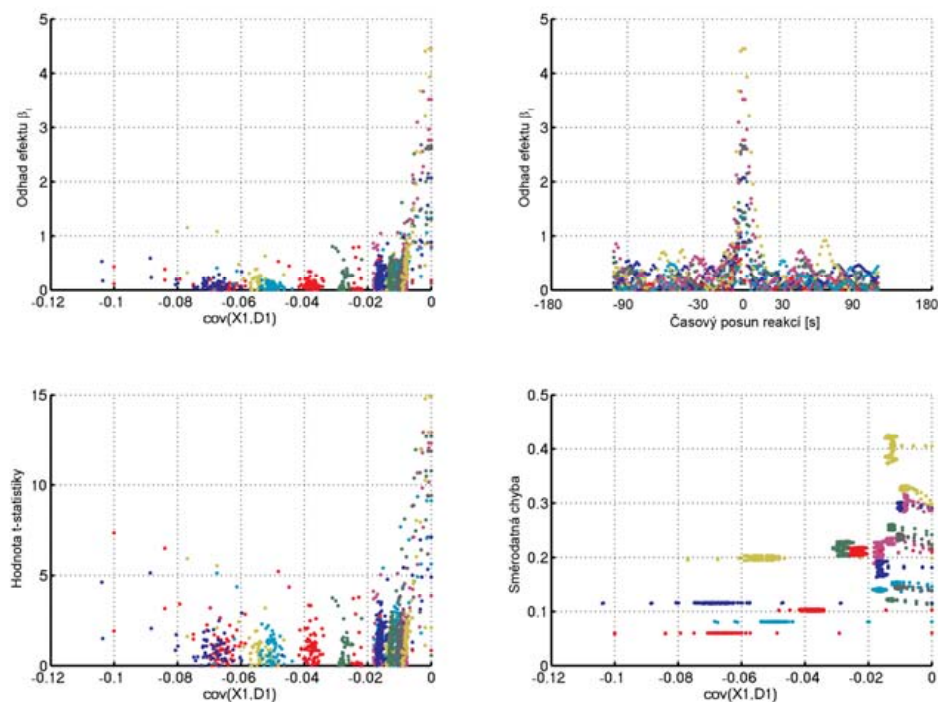


Obr. 4.15 Výsledky simulací nepřesností typu chybných či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č.1 a 20 osob (různé barvy).

Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybných nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

U některých časových průběhů je možné pozorovat i parabolický charakter závislosti směrodatné chyby odhadu na nepřesnosti. Vzhledem k celkové velikosti směrodatné chyby je však tento efekt prakticky zanedbatelný.

V případě simulace nepřesnosti typu časového posunu výsledky také potvrzují předešlé závěry. Avšak vzhledem k hrubému časovému rozlišení (ve srovnání se simulacemi na syntetických datech) daného posunem po jednotlivých vzorcích (perioda vzorkování 1,6 s) není možné oblasti s posunem v rozsahu cca ± 5 s vykreslit dostatečně jemně. Naopak zde můžeme pozorovat efekt, který jsme vzhledem k omezenému rozsahu simulovaného posunu u syntetických dat neviděli. Při výraznějších posunech dochází k překryvu reakcí se sousedními stimuly a může tak dojít k zastavení poklesu odhadnutého efektu nebo i k dočasnému nárůstu. Sledované závislosti proto při výraznějších posunech mají nelineární a těžko popsatelný charakter. Prakticky nás však výraznější posuny než zmíněných cca 5 až 10 sekund nezajímají. Experimenty naměřené s tak výraznou odchylkou jsou již určeny k vyřazení.



Obr. 4.16 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č.1 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

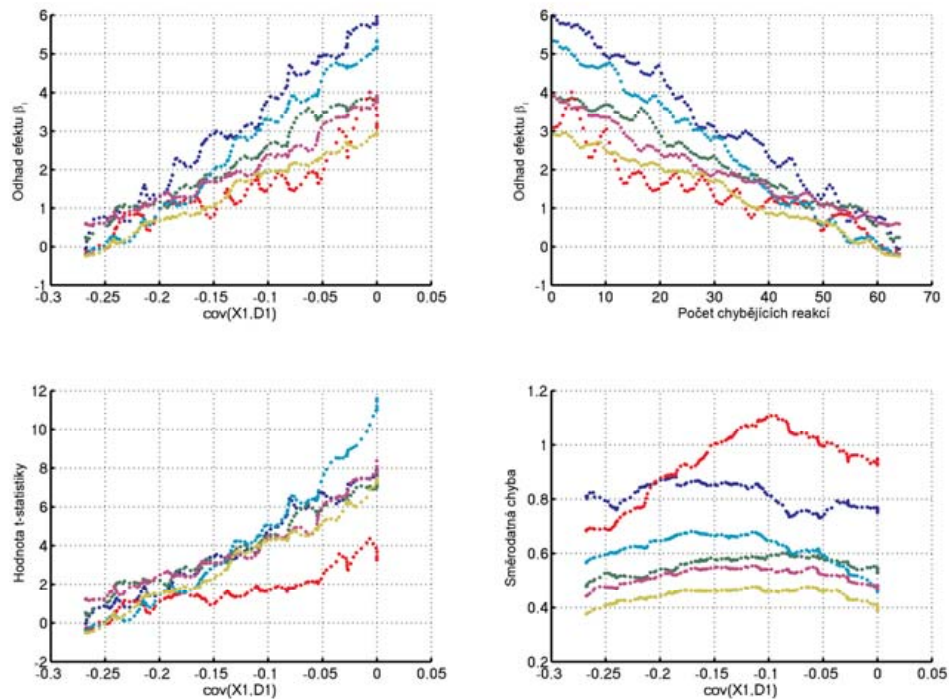
Závěr z ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 1:

- 1) Výsledky potvrzují skutečnosti zjištěné na základě syntetických dat.
- 2) Limitací tohoto přístupu je uvažování lineárního časově invariantního systému při přičítání či odečítání reakcí a špatné časové rozlišení při časovém posunu naměřených dat.

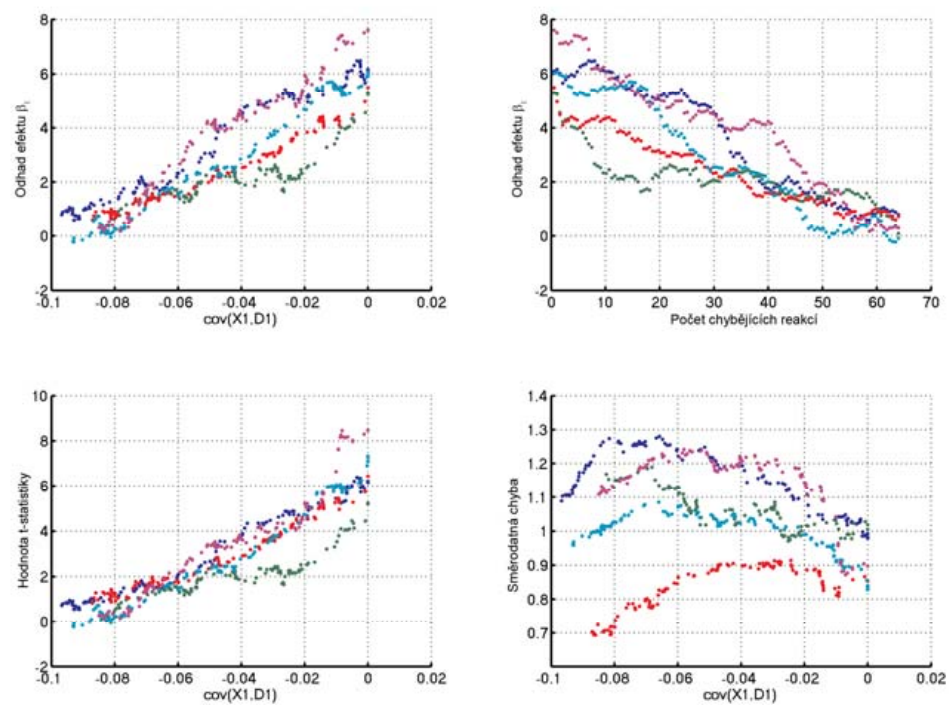
4.3.3. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 2

Jelikož snahou bylo ověřit výsledky na plně reálných datech, byl navržen experiment, který umožňuje zkoumat vliv nepřesnosti bez přímého zásahu do měřených dat. Podrobný popis je v příloze P1.4. V této variantě bylo využito přístupu se zpracováním vybraného časového okna. Experiment byl sestaven tak, že cílená experimentální stimulace byla umístěna v prostředních 120 skenech a navazující okrajové úseky, rovněž v délce 120 skenů, sloužily k získání šumového signálu při nečinnosti vyšetřované osoby. Nevýhodou tohoto přístupu je jiný časový průběh šumu a artefaktů obsažených v datech pro různé úrovně/varianty nepřesností. Další odlišností vůči předchozí simulaci s reálnými daty a simulacím se syntetickými daty je změna použitého modelu (vektoru \mathbf{X}_1) při každém posunu časového okna. Těmito důvody můžeme částečně vysvětlit zhoršení vizuální kvality výsledků. Kompletní soubor

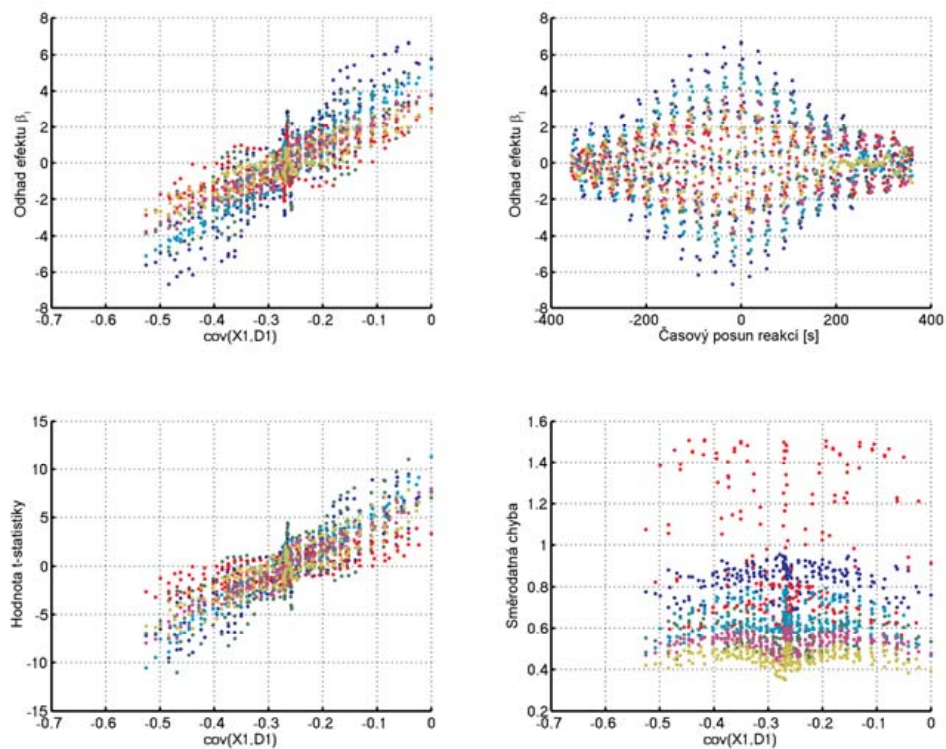
výsledků je prezentován v příloze P1.4. (obrázky P1.44 až P1.55) V této části jsou uvedeny jen vybrané reprezentativní výsledky. Na jednom obrázku jsou prezentovány závislosti sledovaných parametrů s použitím naměřených dat pocházejících z jedné konkrétní aktivované oblasti, a to ode všech subjektů. Jelikož při zvoleném způsobu zpracování formou časového okna dochází vždy ke dvěma identickým stupňům nepřesnosti typu chybějících reakcí, byly tyto zprůměrněny. Na obrázcích 4.17 a 4.18 jsou prezentovány výsledky pro nepřesnost typu chybějících reakcí pro blokovou, resp. „event-related“ variantu experimentu. Obrázky 4.19 a 4.20 představují výsledky pro nepřesnost typu časového posunu. V tomto případě máme ale ještě hrubší měřítko než u první varianty simulací s reálnými daty (akviziční perioda je u použitého experimentu 3 s).



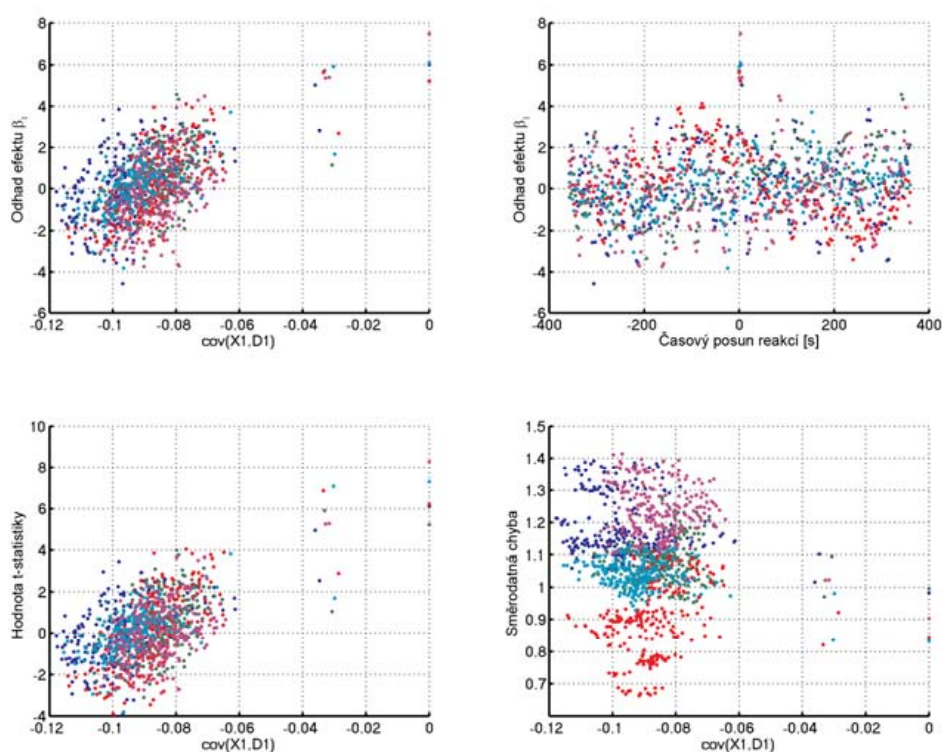
Obr. 4.17 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č.1 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí (uvažováno ovlivnění i jednotlivých částí bloků). Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.18 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č.1 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.19 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č.1 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. 4.20 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č.1 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

Závěr z ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 2:

- 1) Výsledky v zásadě potvrzují skutečnosti zjištěné na základě syntetických dat i předchozí varianty zpracování reálných dat.
- 2) Zobrazené závislosti pro nepřesnost typu chybějících reakcí nejsou již jednoznačně lineární, avšak jejich trend odpovídá dříve zjištěným skutečnostem. Za touto nelinearitou pravděpodobně stojí nejen uplatnění nelineárního chování hemodynamického systému, ale také nevýhoda zvoleného přístupu, kdy pro každý stupeň nepřesnosti pracujeme s mírně odlišným časovým průběhem šumu a artefaktů.

4.3.4. Další ověření s využitím reálných dat

Výsledky simulací se syntetickými i reálnými daty (kapitoly 4.2.1., resp. 4.3.2) ukázaly dva možné projevy nepřesného modelování. Mimo očekávaného poklesu odhadnutého efektu a t-statistiky se v určitých případech může objevit také nárůst (nadhodnocení) odhadu efektu i t-statistiky. K prokázání přítomnosti zmíněného jevu v reálných datech bylo provedeno experimentální měření. Experiment sestával ze dvou

typů stimulů (dva typy reakcí), které byly náhodně prostřídány. Úkolem osoby bylo stisknout tlačítko jednou nebo dvakrát v závislosti na typu stimulu. Zpracování bylo provedeno dvěma způsoby. První nebral v úvahu dvojité stisky tlačítek, druhý způsob již modeloval reakce dle skutečného provedení. Bližší informace o realizaci experimentu a zpracování jsou uvedeny v příloze P1.5. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4.2. a 4.3. Potvrzují, že při nepřesném způsobu modelování reakcí dochází k nadhodnocení efektu a t-statistiky.

Osoba č.:	Oblast č.:	Přesný model			Nepřesný model		
		t-stat.	Efekt β_I	σ_R^2	t-stat.	Efekt β_I	σ_R^2
1	1	3,82	1,6	0,57	4,54	2,96	0,53
	2	2,84	1,16	0,55	2,87	1,9	0,55
	3	4,82	2,99	1,25	5,27	5,22	1,23
2	1	1,45	0,45	0,30	2,49	1,20	0,27
	2	2,29	1,03	0,64	3,57	2,52	0,58
	3	7,31	3,69	0,80	9,21	7,15	0,71

Tab. 4.2 Odečtené hodnoty t-statistiky, odhadnutého efektu β_I a reziduálního rozptylu σ_R^2 pro přesné a nepřesné modelování. Odečet hodnot byl proveden u dvou různých osob vždy ve třech oblastech. Zpracování bylo provedeno programem SPM5 s využitím filtrace a korekcí pro autokorelace v datech

Osoba č.:	Oblast č.:	Přesný model			Nepřesný model		
		t-stat.	Efekt β_I	σ_R^2	t-stat.	Efekt β_I	σ_R^2
1	1	2,16	0,30	0,86	2,46	0,56	0,85
	2	1,48	0,15	0,48	1,39	0,24	0,48
	3	3,80	0,79	1,89	5,05	1,70	1,82
2	1	2,30	0,33	0,88	2,34	0,55	0,88
	2	2,80	0,36	0,72	3,86	0,82	0,71
	3	8,17	1,19	0,89	10,54	2,36	0,79

Tab. 4.3 Odečtené hodnoty t-statistiky, odhadnutého efektu β_I a reziduálního rozptylu σ_R^2 pro přesné a nepřesné modelování. Odečet hodnot byl proveden u dvou různých osob vždy ve třech oblastech. Zpracování bylo provedeno jednoduchým regresním modelem v programu Matlab 7.5 bez použití časové filtrace a korekce pro autokorelace v datech.

Závěr dalšího ověření s využitím reálných dat:

- 1) Výsledky potvrzují přítomnost jevu nadhodnocení odhadnutého efektu β_I a t-statistiky v reálných datech.
- 2) Výsledky ukazují, že volba pokročilejšího způsobu zpracování (časová filtrace, modelování autokorelací, modifikovaná metoda nejmenších čtverců) nemá vliv na přítomnost pozorovaného jevu.

4.4. Korekce vypočtených parametrů pro variantu chybějících reakcí

Ze závěrů předchozích kapitol vyplývá následující skutečnost: Při úrovni šumu vyskytující se v reálných datech závisí velikost odhadnutého efektu β_I a t-statistiky lineárně na nepřesnosti vyjádřené kovariancí příslušných sloupců matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . U varianty nepřesnosti projevující se chybějícími reakcemi jsou uvedené závislosti lineární i v případě, kdy nepřesnost vyjádříme počtem chybějících reakcí. V tomto případě se nabízí možnost korekce vypočtených hodnot efektu β_I a t-statistiky na základě znalosti nepřesnosti v provedení experimentu (tedy počtu chybějících reakcí). Výchozím předpokladem je již zmíněná lineární závislost a nulová hodnota sledovaných parametrů při maximální možné nepřesnosti (chybějící reakce na všechny stimuly). Korigované parametry vypočítáme jako

$$\beta_k = \beta_v \cdot \frac{100}{100 - N}, \quad (31)$$

$$t_k = t_v \cdot \frac{100}{100 - N}, \quad (32)$$

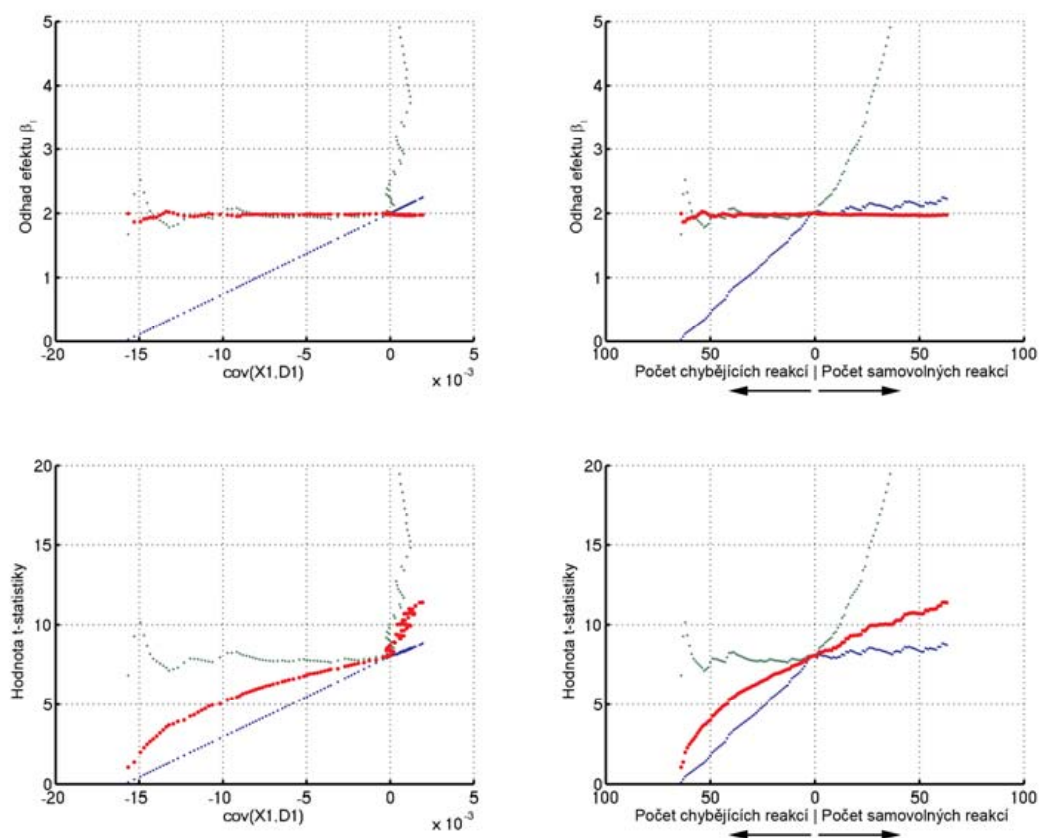
kde β_k , resp. t_k představují korigované hodnoty, β_v , resp. t_v představují hodnoty vypočtené s nepřesným modelem a N udává procentuální míru nepřesnosti, tedy procento chybějících reakcí.

Představené vztahy (31) a (32) se nabízejí využít univerzálně pro jakýkoliv typ nepřesnosti. To však neplatí a praktická využitelnost je jen pro chybějící reakce. U nepřesnosti typu rozdílné citlivosti u jednotlivých reakcí nedochází ke změně odhadnutého parametru, pokud je střední hodnota změn citlivost rovna nule. V případě nepřesnosti projevující se posunem reakcí bychom míru nepřesnosti museli vyjádřit pomocí kovariance příslušných sloupců matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . Důvodem je nelineární závislost velikosti efektu a t-statistiky na posunu vyjádřeném v časové jednotce (např. sekundy). Další komplikací, která se projevuje i pro samovolně iniciované reakce, je neznalost směrnice závislosti efektu β_I a t-statistiky. Tuto směrnici známe jen při nepřesnostech typu chybějících reakcí. Nepřesnost vyvolaná časovým posunem reakcí je při znalosti míry nepřesnosti navíc velmi dobře potlačitelná úpravou modelu a není tak třeba používat korekci výsledků získaných nepřesným modelem. Pokud dochází ke stejnému zpoždění všech událostí a toto zpoždění je nám známo, můžeme připravit přesný model. Máme-li pouze podezření na nepřesnost modelu vlivem posunu reakcí, popř. rychlejšího či pomalejšího průběhu hemodynamické impulsní odezvy, můžeme využít koncepci rozšíření modelu o časovou derivaci modelového signálu [50, 51]. Takto rozšířený model dokáže eliminovat vliv posunu reakcí v rozsahu ± 1 s. Z uvedených důvodů mají vztahy pro korekci efektu β_I a t-statistiky uplatnění jen pro nepřesnost projevující se chybějícími reakcemi.

Na obrázku 4.21 je srovnání charakteristik odhadnutého efektu a t-statistiky pro simulaci event-related experimentu s plně syntetickými daty. Jedná se o stejné simulace, jako byly použity v kapitole 4.2. Z hodnot získaných pomocí nepřesného modelu byly vypočteny korigované hodnoty. Obrázky jsou dále doplněny o charakteristiky vypočtené na základě modelu odrážejícího skutečný stav provedení experimentu. Z výsledků vyplývá, že korigované hodnoty efektu β_I až do velmi výrazného stupně

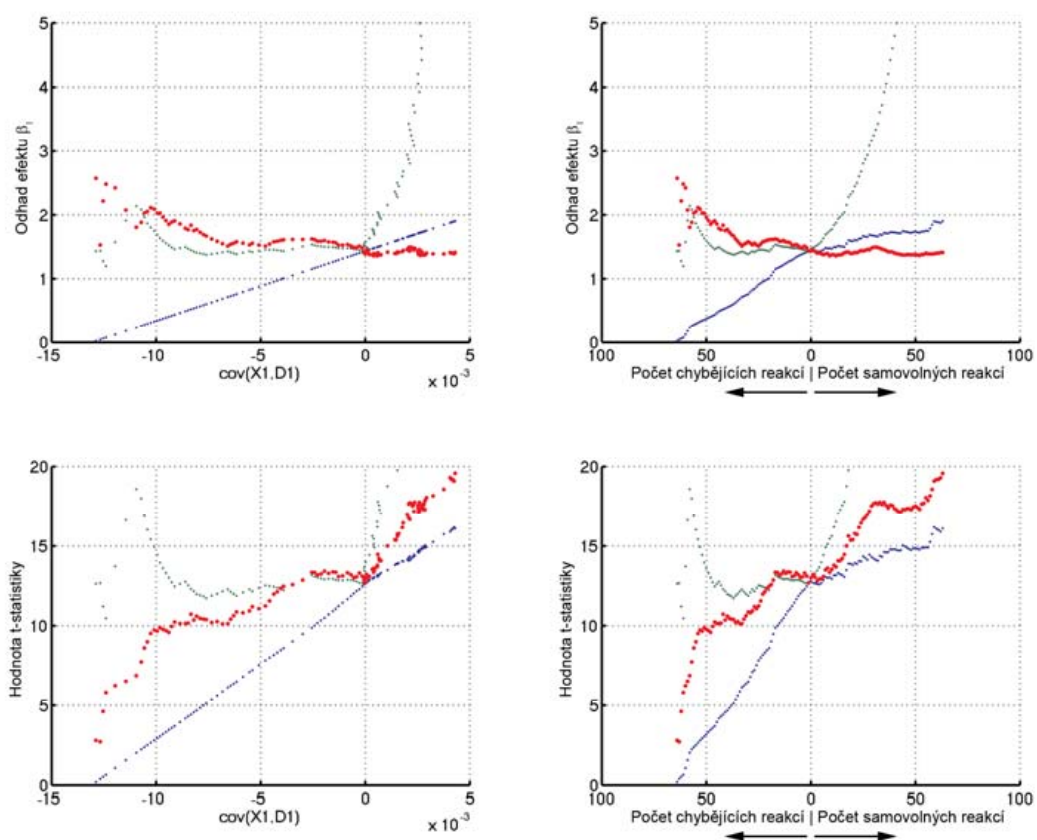
nepřesnosti odpovídají přesnému modelu. V případě stejně aplikované korekce t-statistiky však dochází k nadhodnocení vůči přesnému modelu. Korekční vztah se snaží dopočítat hodnotu t-statistiky na úroveň, kterou bychom získali při přesném provedení experimentu. Vynechání některých reakcí má však za následek pokles variability experimentálně vyvolaných změn signálu (tedy pokles výkonu signálu) a při konstantní velikosti efektu β_I získáme nižší hodnotu t-statistiky. Z výsledků tedy vyplývá, že korekční vztah (32) nadhodnocuje výsledky oproti skutečnému stavu a výhodnější je realizovat korekci odhadnutých parametrů obecného lineárního modelu. Z takto korigovaných parametrů následně vypočítáme t-statistiku, která bude odpovídat skutečnému provedení experimentu.

Na obrázku je také znázorněn efekt korekce a přesného modelu pro případ samovolně iniciovaných reakcí. Je zřejmé, že v tomto případě nedává korekční vztah správné výsledky. Důvodem je rozdílná (a nám neznámá) směrnice závislosti parametru β_I na počtu samovolně iniciovaných reakcí oproti směrnici závislosti β_I na počtu chybějících reakcí.

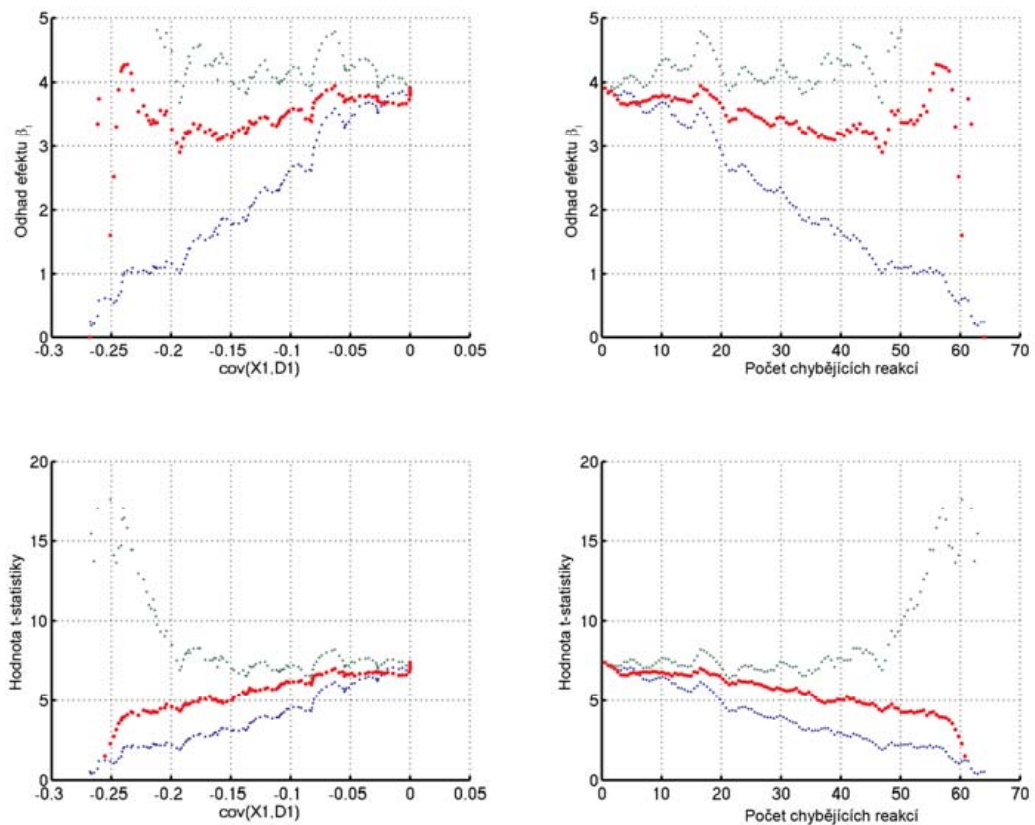


Obr. 4.21 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_I$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o syntetická data s úrovní šumu $\sigma_S=1$. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.

Podrobnější přehled srovnání kvality korekčního kritéria (např. pro blokový experiment, jinou úroveň šumu atd.) je uveden v příloze P1.6. V této kapitole jsou pro názornost uvedeny na obrázcích 4.22 a 4.23 již jen výsledky korekce uplatněné na reálná data z kapitol 4.3.2 a 4.3.3. Korekce uplatněná na reálná data ukazuje použitelnost korekčního vztahu pro malou nepřesnost (cca třetina až polovina chybějících událostí). Ve srovnání s plně syntetickými daty je zřejmé mírné zhoršení kvality korekce. Limitací výpovědní hodnoty těchto výsledků je určitá míra umělého zásahu do dat pro vytvoření požadovaných stavů nepřesnosti. Výsledky přesto ukazují na možnou použitelnost korekčního vztahu v reálných podmínkách.



Obr. 4.22 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data se simulovanou nepřesností. Výsledky představují údaje pro jeden subjekt a jednu oblast zájmu. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



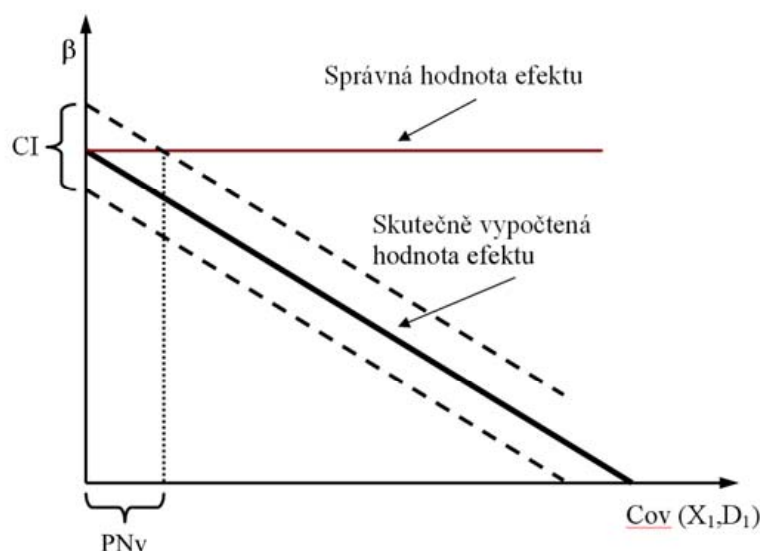
Obr. 4.23 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data s nepřesností vytvořenou zpracováním části experimentu pomocí plovoucího okna. Výsledky představují údaje pro jeden subjekt a jednu oblast zájmu. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.

Závěr z korekce vypočtených parametrů:

- 1) Představený korekční vztah se snaží vypočítat hodnotu odhadnutého efektu a t-statistiky, kterou bychom obdrželi při přesném provedení experimentu. V případě odhadnutého efektu β_1 odpovídají korigované hodnoty přesnému modelování skutečného provedení experimentu. Hodnoty t-statistiky jsou však ve srovnání s přesným modelem nadhodnocené. Proto je vhodné uplatňovat korekci jen pro odhadnutý efekt β_1 a t-statistiku z takto korigovaných hodnot dopočítat.
- 2) Výsledky simulací i srovnání s reálnými daty ukazují na možnou použitelnost korekčního vztahu pro malou nepřesnost (přibližně do poloviny z maximální možné nepřesnosti).
- 3) Korekční vztah je prakticky použitelný jen pro nepřesnost typu chybějících reakcí.

4.5. Spolehlivost odhadnutých hodnot

V předešlých kapitolách disertační práce byl popsán vliv nepřesnosti v provedení experimentu na odhad efektu β a hodnotu t-statistiky. Až na výjimky (např. specifické případy samovolně iniciovaných reakcí) dochází se vzrůstající nepřesností k poklesu efektu β i t-statistiky. V kapitole 4.4 je představen vztah, který za předpokladu lineární závislosti sledovaného parametru na nepřesnosti umožní vypočítat korigovanou hodnotu. Mimo snahu o korekci nepřesné hodnoty se můžeme pokusit stanovit interval spolehlivosti (tzv. konfidenční interval, CI) pro odhadnutý efekt β . Pokud se teoretická správná hodnota efektu β nachází v tomto intervalu, můžeme usuzovat, že nepřesnost v provedení experimentu neovlivnila významným způsobem odhadnutou hodnotu. Vztah mezi vypočítanou hodnotou efektu, konfidenčním intervalem a správnou hodnotou efektu je znázorněn na obr. 4.24.



Obr. 4.24 Znárodnění vztahu závislosti odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$, konfidenčního intervalu (CI) a teoretické správné hodnoty efektu. Nepřesnost je zde vyjádřena pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic X a D. Na obrázku je dále vyznačen interval přípustné nepřesnosti.

Konfidenční interval je definován vztahem

$$CI = \hat{\beta} \pm t_{1-\alpha/2} \cdot SE(\hat{\beta}), \quad (31)$$

kde $\hat{\beta}$ označuje vypočtenou hodnotu sledovaného efektu, $t_{1-\alpha/2}$ je kvantil t-rozdělení a $SE(\hat{\beta})$ představuje směrodatnou chybu odhadu efektu, což je jmenovatel z rovnice (6). Jelikož bylo ukázáno, že rozptyl způsobený nepřesností je v celkovém rozptylu a tedy i celkovém výpočtu směrodatné chyby zanedbatelný, nebude velikost konfidenčního intervalu závislá na nepřesnosti. Maximální přípustnou nepřesnost při níž budeme považovat odhadnutý efekt za věrohodný, můžeme definovat jako průsečík konfidenčního intervalu se správnou hodnotou efektu. Pokud známe sklon závislosti odhadnutého efektu na nepřesnosti a správnou hodnotu efektu, můžeme vypočítat maximální přípustnou nepřesnost. Její překročení by mohlo být indikátorem k vyřazení naměřených dat ze studie, pokud nejsme schopni provést opravu modelu nebo korekci vypočítaných hodnot (viz. kapitola 4.4.).

Na základě předpokladu o lineární závislosti odhadnutého efektu na nepřesnosti je možné z rovnice (31) odvodit vztah pro výpočet maximální přípustné nepřesnosti. Směrnici závislosti odhadnutého efektu určíme jako

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{d\hat{\beta}_1}{d \operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)} = -\frac{a_1}{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)}, \quad (32)$$

kde a_1 je správná (teoretická, korigovaná) hodnota odhadovaného efektu $\hat{\beta}_1$. Přípustnou nepřesnost pro věrohodný výsledek (PNv) vypočteme jako

$$PNv = -\frac{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)}{a_1} t_{1-\alpha/2} \cdot SE(\hat{\beta}_1). \quad (33)$$

Uvedu zde příklad vycházející z reálného měření použitého v kapitole 4.3.2. k ověření syntetických simulací a teoretických závěrů. Podrobnosti experimentu jsou uvedeny v příloze P1.3. U osoby č.1 a oblasti č.1 jsou zjištěny následující hodnoty:

$$\begin{aligned} a_1 &= 2,04 \\ t_{0,975} &= 1,96 \\ SE(\hat{\beta}_1) &= 0,2931 \\ \operatorname{var}(\mathbf{X}_1) &= 0,0097 \end{aligned}$$

Konfidenční interval pro přesnou realizaci experimentu můžeme zapsat jako

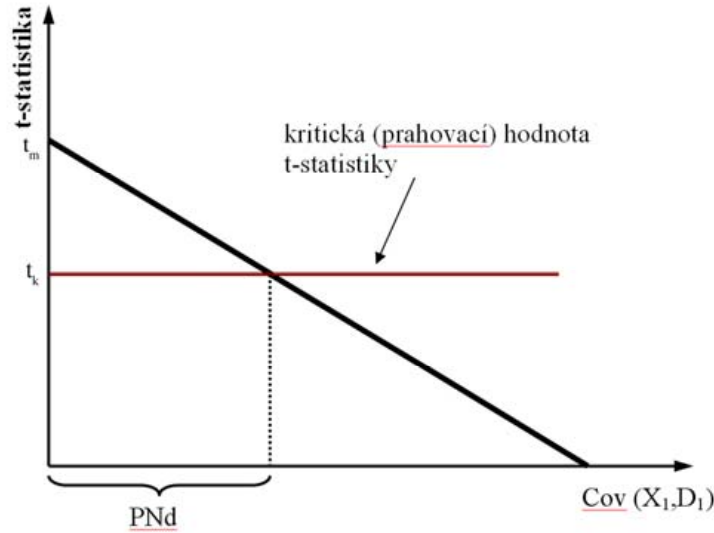
$$CI = 2,04 \pm 0,57$$

a maximální přípustná nepřesnost je

$$PI = -\frac{1,96 \cdot 0,2931 \cdot 0,0097}{2,04} = -0,00273.$$

Takto vyjádřená přípustná nepřesnost udává v absolutní hodnotě maximální možnou hodnotu kovariance příslušných sloupců matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . Jelikož je směrnice záporná, vypočtené číslo udává nejnižší možnou hodnotu na níž je možné poklesnout z nulové kovariance. Tento údaj nám však nedává žádnou konkrétní představu o možné míře nepřesnosti. V případě chybějících reakcí můžeme provést přepočít na maximální možný počet chybějících reakcí. V uvedeném příkladu to bude 17 reakcí z celkového počtu 64 stimulů.

Představená mezní nepřesnost PNv ale nedokáže zaručit, že při ní budeme detekovat sledovaný voxel jako aktivní (za předpokladu pozitivní detekce při správném provedení). PNv nám pouze říká, že odhadnutý efekt $\hat{\beta}_1$ není významně odlišný od efektu získaného při správném provedení experimentu. Tutéž interpretaci bychom získali při srovnání přesné a nepřesné hodnoty t-statistiky – opět bez záruky detekce. Z uvedených důvodů zde představíme druhý vztah, který stanovuje maximální přípustnou nepřesnost při níž ještě budeme schopni detekovat aktivaci ve sledovaném voxelu. Na obrázku 4.25 je znázorněn vztah t-statistiky v závislosti na nepřesnosti a kritická hodnota t-statistiky pro rozhodnutí o aktivaci.



Obr. 4.25 Znázornění vztahu závislosti vypočtené t-statistiky a kritické (prahovací) hodnoty t-statistiky. Nepřesnost je zde vyjádřena pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic X a D. Na obrázku je dále vyznačen interval přípustné nepřesnosti, při kterém jsme schopni ještě sledovaný voxel detekovat.

Maximální přípustnou nepřesnost pro zachování schopnosti detekce můžeme vypočítat jako

$$PNd = \frac{t_m - t_k}{t_m} \text{var}(\mathbf{X}_1), \quad (34)$$

kde t_m představuje statistiku vypočítanou při správném provedení experimentu a t_k je kritická (prahovací) hodnota t-statistiky. Kritickou hodnotu můžeme zjistit na základě volby hladiny významnosti α a stupňů volnosti. Pro názornost zde uvedeme příklad vycházející ze stejných dat, jako při stanovení CI a PNv. Využijeme nekorigované hladiny významnosti $\alpha = 0,001$ a následně i hladinu významnosti $\alpha = 0,05$ s FWE korekcí. V prvním případě je $t_k = 3,3$. Ve druhém pak $t_k = 5$. Správnou hodnotu t_m vypočítáme pomocí a_1 a směrodatné chyby odhadu

$$t_m = \frac{a_1}{SE(\beta_1)} = \frac{2,04}{0,2931} = 6,96.$$

Přípustný rozsah nepřesnosti pro první a druhou variantu kritické hodnoty t-statistiky bude

$$PNd_1 = \frac{6,96 - 3,3}{6,96} 0,0097 = 0,0051 \approx 52\% ,$$

$$PNd_2 = \frac{6,96 - 5}{6,96} 0,0097 = 0,0027 \approx 28\% .$$

Tedy v prvním případě budeme schopni detekovat aktivaci i při ztrátě 52% reakcí (33 chybějících reakcí z 64 stimulů). Ve druhém případě pak jen 28%, což je 17 chybějících reakcí. Srovnáním s PNv zjistíme, že při $t_k = 3,3$ jsme schopni detekovat aktivaci i při větší nepřesnosti, ale vycházíme z významně sníženého efektu. Při $t_k = 5$ se oba vztahy shodují. Často ale může nastat situace, kdy vzhledem ke špatnému poměru signál/šum bude PNv ukazovat na přijatelnou chybu a přesto nebudeme schopni

sledovanou oblast detekovat. Ukázka takového výsledku z reálných dat je v kapitole 4.7 na obrázku 4.29B, kde nedošlo k detekci oblastí u nichž byla vypočtena vyhovující hodnota PNv. Další ukázky rozdílného ohodnocení pomocí PNv a PNd jsou uvedeny v následující podkapitole s příkladem praktického uplatnění.

Závěr:

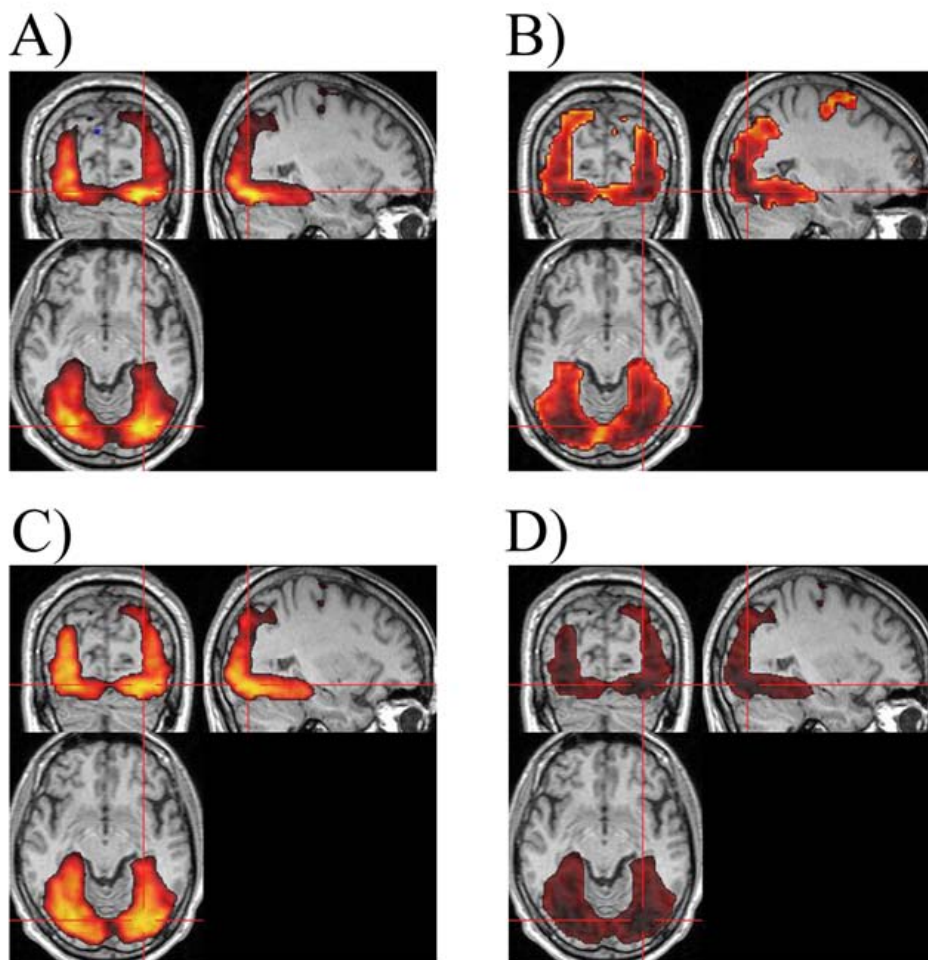
- 1) Představili jsme dva možné přístupy pro určení maximální přípustné nepřesnosti. Jeden na základě ohodnocení věrohodnosti odhadnutého efektu pomocí konfidenčního intervalu. Druhý na základě schopnosti detekovat aktivaci.
- 2) Na základě předpokladu (potvrzeného simulacemi a konfrontací s reálnými daty) konstantní směrodatné chyby a lineárního poklesu odhadnutého efektu v závislosti na nepřesnosti jsme uvedli vztahy pro výpočet maximální přípustné nepřesnosti v provedení experimentu.
- 3) Představené přístupy mohou dávat rozdílné výsledky. Při volbě menší z obou nabízených přípustných nepřesností zajistíme současně schopnost detekce a nevýznamnou rozdílnost odhadnutých parametrů vůči správným hodnotám.

4.5.1. Příklad praktického uplatnění vztahů pro maximální přípustnou nepřesnost

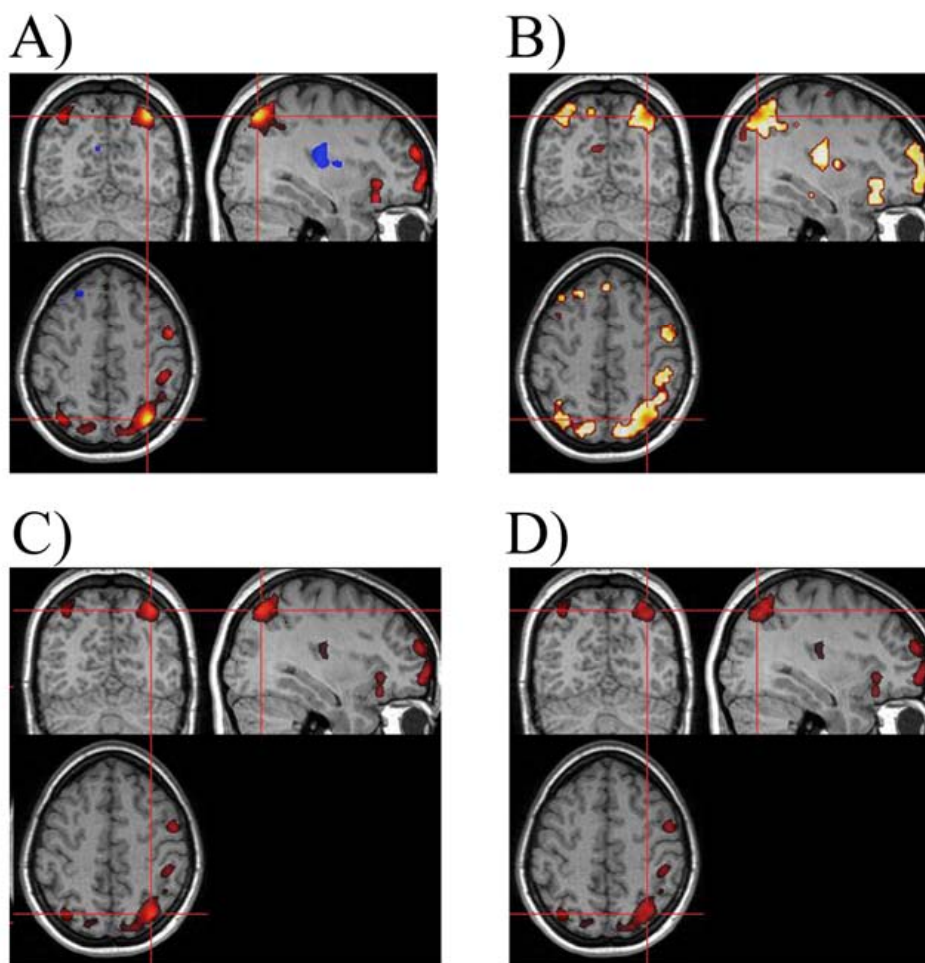
Jednou z možností praktického uplatnění výše uvedených vztahů pro maximální přípustnou nepřesnost je tvorba map maximální přípustné nepřesnosti. Tyto mapy ve spojení s výsledky reálného experimentu dokáží lokalizovat místa citlivá na přesné provedení experimentu a dávají nám přehled o robustnosti či věrohodnosti detekovaných oblastí. K vytvoření map můžeme přistupovat dvěma způsoby. První způsob vychází ze správně provedeného experimentu (provedeného např. v rámci pilotní studie) a ohodnocuje detekované aktivní oblasti z hlediska potenciální přípustné nepřesnosti. Druhý přístup naopak může využít data naměřená s určitou známou nepřesností. Následně lze ohodnotit věrohodnost detekovaných aktivací, popř. určit oblasti, které nebyly detekovány jako aktivní, avšak mohly by být detekovatelné při správném provedení experimentu.

V této kapitole bude ukázán pouze první přístup vycházející ze správně provedeného experimentu. Na obrázku 4.26 jsou výstupy pro blokový experiment zaměřený na sledování a zapamatování obrazových podnětů. Na obrázku 4.27 jsou uvedeny obdobné výstupy pro „event-related“ experiment použitý již v kapitole 4.3.2. V částech A) obrázků jsou uvedeny prahované statistické parametrické mapy, tedy aktivační mapy, části B) představují mapy maximální přípustné nepřesnosti vypočtené dle kritéria PNv, části C) totéž pro kritérium PNd a části D) kombinaci obou kritérií jako minimum z PNd a PNv v daném voxelu (PNmin). Tím je zaručena maximální přípustná nepřesnost zaručující splnění obou kritérií. Mapy maximálních přípustných nepřesností jsou vypočítány jen pro oblasti v nichž byla p-hodnota menší nebo rovna 0,01. Tím zamezíme výpočtu hodnot ve voxelech, které již pravděpodobně nesouvisí se sledovanou aktivací. Dále jsou mapy prahovány hodnotou 10%, tedy vidíme jen oblasti, které jsou schopny splnit kritéria PNd a PNv pro maximálně 10% chybějících reakcí. Při výpočtu PNd byl použit stejný detekční práh, jako pro zobrazení příslušné aktivační mapy ($p < 0,05$ FWE korigované pro blokový experiment a $p < 0,001$ nekorigované pro „event-related“ experiment). Při výpočtu PNv byl ke stanovení konfidenčního intervalu použit pětiprocentní kvantil.

Na uvedených příkladech je patrný rozdíl v mapách maximální přípustné nepřesnosti stanovené dle PNv a PNd. Jednotlivé mapy, prahované např. zde použitými deseti procenty, se liší svým prostorovým rozložením hodnot přípustných nepřesností. Je patrné, že maxima v mapách PNv a PNd si svou lokalizací neodpovídají (tmavá barva odpovídá nízkým hodnotám přípustné nepřesnosti, světlá vysokým hodnotám). Zde se projevuje užitečnost konstrukce mapy PNmin zajišťující splnění obou požadavků.



Obr. 4.26 Příklad uplatnění kritérií maximální přípustné nepřesnosti pro blokový experiment.
 A) Aktivační mapa na hladině významnosti $p < 0,05$ s FWE korekcí ($t > 4,74$). B) Mapa $PN_v > 10\%$.
 C) Mapa $PN_d > 10\%$. D) Mapa $PN_{min} > 10\%$.



Obr. 4.27 Příklad uplatnění kritérií maximální přípustné nepřesnosti pro event-related experiment.
 A) Aktivační mapa na hladině významnosti $p < 0,001$ bez korekce ($t > 3,09$). B) Mapa $PN_v > 10\%$.
 C) Mapa $PN_d > 10\%$. D) Mapa $PN_{min} > 10\%$.

4.6. Využití zjištěných skutečností pro optimalizaci experimentů

V předchozích kapitolách bylo pomocí simulací ukázáno a konfrontací s reálnými daty ověřeno několik stěžejních poznatků o vlivu nepřesnosti na sledované parametry. Odhadnutý efekt β závisí lineárně na nepřesnosti vyjádřené pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . Rozptyl reziduí a směrodatná chyba odhadu efektu jsou pro úroveň šumu vyskytující se v reálných datech téměř konstantní (nezávislé na nepřesnosti). V tomto případě hodnota t-statistiky závisí lineárně na míře nepřesnosti vyjádřené pomocí kovariance.

Z uvedených skutečností se nabízí úvaha, že směrnice závislosti t-statistiky bude vyjadřovat odolnost experimentu na výskyt nepřesnosti. Čím bude tato směrnice menší, tím odolnější by měl být experiment.

Směrnici vypočteme u varianty s jedním typem experimentální stimulace jako derivaci rovnice (27) podle $\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ za předpokladu zanedbání členů σ_D ($\sigma_D \ll \sigma_s$) a $2 \text{cov}(\mathbf{RDa}, \mathbf{s})$ (reziduální nepřesnost nekoreluje s Gausovským šumem), tedy

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{dt}{d \operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)} = \frac{a_1}{\sigma_s \sqrt{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1) \cdot \frac{1}{n-m}}}, \quad (35)$$

$$OE = \frac{1}{\operatorname{tg} \alpha}$$

kde OE označuje vypočítanou míru odolnosti experimentu vůči nepřesnostem.

Uvažujeme-li amplitudu odezvy BOLD signálu a směrodatnou odchylku aditivní šumové složky signálu jako veličiny na něž nemáme vliv, pak při tvorbě experimentu můžeme odolnost ovlivnit pouze vhodným uspořádáním průběhu experimentální stimulace tak, abychom maximalizovali variabilitu experimentálního regresoru \mathbf{X}_1 .

$$OE \approx \sqrt{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)}. \quad (36)$$

Podobnou úvahu můžeme provést u rovnice (33) pro maximální přípustnou nepřesnost. Pokud považujeme parametry měření (skutečná velikost efektu, reziduální variabilita) a zvolený kvantil t-rozdělení za konstantní, zbývá jediný parametr ovlivnitelný uspořádáním experimentu a to $\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)$ (tento člen se vyskytuje také jako součást směrodatné chyby viz. jmenovatel rovnice (27)). Maximální přípustná nepřesnost je úměrná odmocnině z variability příslušného experimentálního regresoru. Docházíme tedy ke stejnému závěru.

Upravíme-li rovnici pro „detection power“ (10) dle předpokladů učiněných v teoretickém rozboru vlivu nepřesností (nekorelované sloupce matice \mathbf{X} , mimo konstantní člen všechny s nulovou střední hodnotou), získáme

$$DP = \frac{1}{\frac{1}{\operatorname{var}(\mathbf{X}_1)}} = \operatorname{var}(\mathbf{X}_1), \quad (37)$$

z čehož vyplývá, že kritérium odolnosti experimentu vůči nepřesnostem je velmi podobné jako kritérium pro „detection power“. Pokud bychom OE stanovili na základě směrnice pro odhad efektu β_1 , získali bychom identické kritérium jako DP.

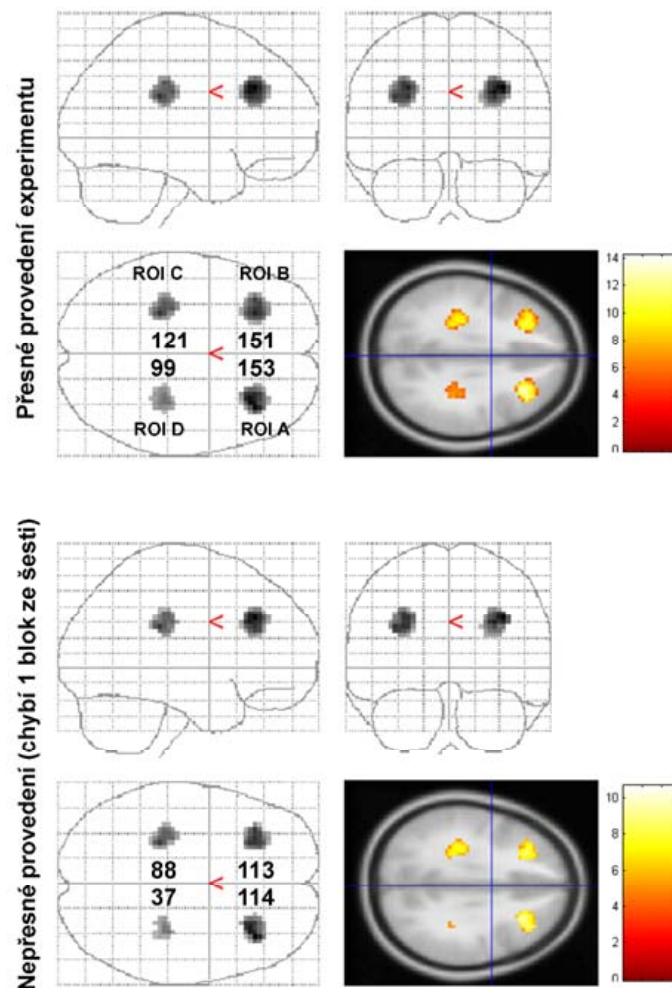
Při možném využití pro optimalizaci experimentu vůči nepřesnosti však narážíme na problém. Uvedené kritérium (36) nemá přímé praktické uplatnění. Na obrázku 4.14 jsou znázorněny závislosti odhadnutého efektu na nepřesnosti vyjádřené pomocí $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ i přímo na počtu chybějících reakcí. Pokud jako závisle proměnnou použijeme $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$, můžeme pozorovat změnu sklonu závislosti i při zohlednění různých výchozích hodnot skutečného efektu. Vyjádříme-li efekt v závislosti na počtu chybějících reakcí, směrnice již nezávisí na variabilitě regresoru \mathbf{X}_1 . Důvodem je zvýšení průměrného přírůstku $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ při chybějící reakci. Pokud zachováme v experimentu stejný počet stimulů a pouze provádíme optimalizaci volbou pozice stimulů, bude průměrný přírůstek nepřesnosti při chybějící reakci vyjádřené pomocí $\operatorname{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$ tím vyšší, čím vyšší bude variabilita experimentálního regresoru. Samotné kritérium (36) tedy nemá praktickou použitelnost. Obecně lze uplatnit zásadu, že experiment s větším množstvím stimulů bude odolnější vůči nepřesnosti typu chybějících reakcí než experiment s malým počtem stimulů. Pro nepřesnost typu časového posunu reakcí bude blokový experiment výhodnější než „event-related“ experiment.

Závěr:

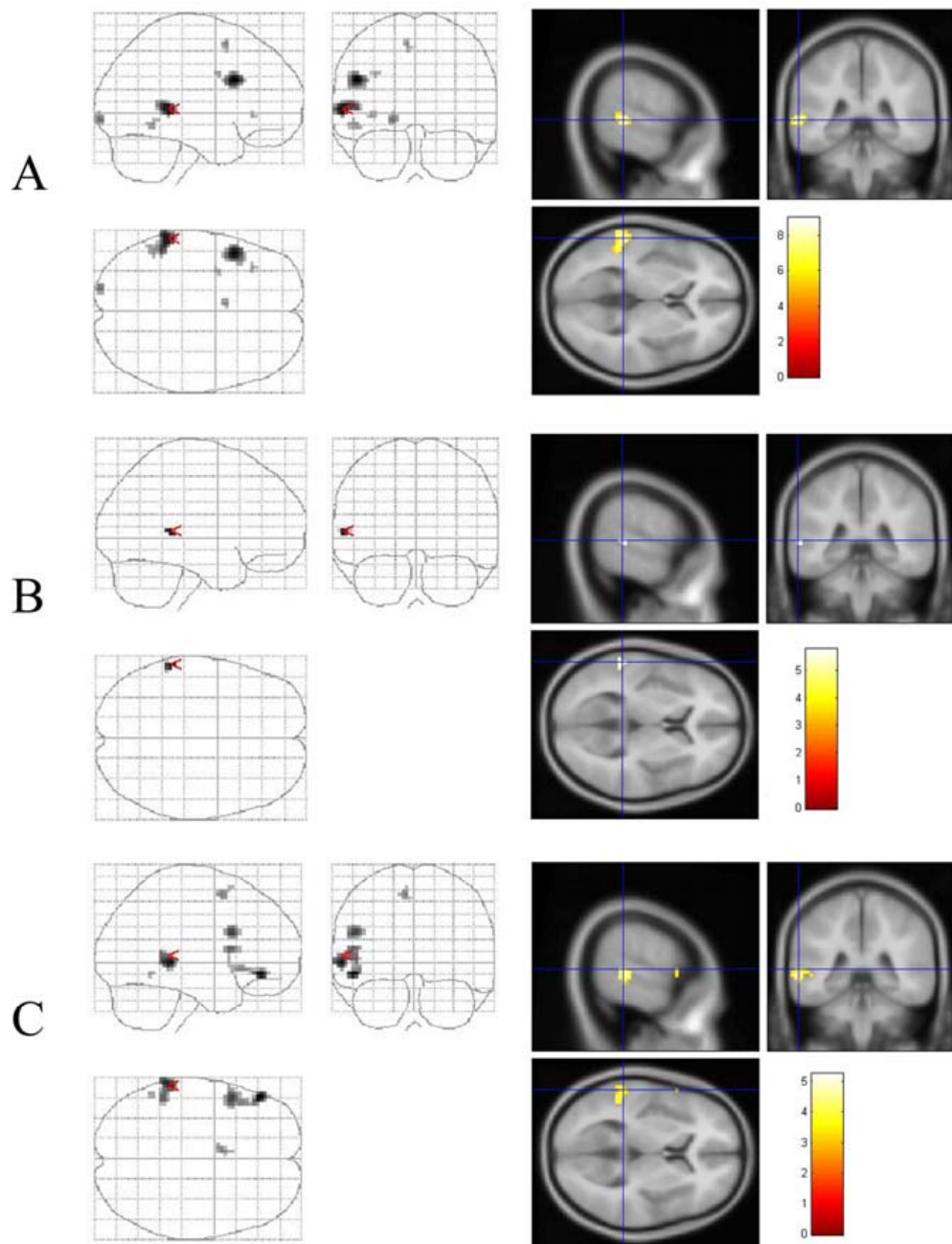
- 1) Představili jsme kritérium pro optimalizaci experimentů z hlediska odolnosti vůči nepřesnosti vycházející ze závislosti t-statistiky na nepřesnosti vyjádřené pomocí $\text{cov}(\mathbf{X}_1, \mathbf{D}_1)$. Kritérium však nemá praktické uplatnění, pokud nepřesnost vyjádříme přímo v závislosti na počtu chybějících reakcí, časovém posunu apod.
- 2) Na základě skutečností zjištěných a prezentovaných v této disertační práci je možné doporučit pouze obecné zásady pro optimalizaci experimentů. Odolnost na chybějící reakce bude vyšší s vyšším počtem stimulů stejného typu použitých v experimentu. Odolnost na časový posun reakcí bude vyšší u blokových experimentů.

4.7. Ovlivnění rozsahu detekované aktivace

Na obrázku 4.28 je ukázka vlivu nepřesnosti typu chybějících reakcí pro simulovaná data. Jednotlivé aktivované oblasti jsou simulovány s různým poměrem signál/šum. Na obrázku 4.29 je obdobná ukázka pro reálná data použitá v kapitole 4.3.3. Podrobné vysvětlení experimentu a procesu vytváření nepřesnosti zpracováním pomocí plovoucího okna je v příloze P1.4. Z výsledků je patrné, že při zobrazení výsledků na hladině 0,05 s FWE korekcí dochází k významné ztrátě detekovaných oblastí. V případě chybějících dvou bloků z deseti zůstává jen část nejvýznamnější oblasti. Při posunu reakcí (posun celé série naměřených dat) o 3 s je pokles t-statistiky tak významný, že korekci nepřekročí žádná oblast. Výsledky jsou v tomto případě zobrazeny na hladině významnosti 0,001 bez korekce.



Obr. 4.28 Znárodnění vlivu nepřesnosti na rozsah detekované aktivace. Jedná se o simulovaná data blokového experimentu s 6 aktivními a 6 klidovými epochami. V datech byly vytvořeny 4 oblasti zájmu (ROI). V simulacích byl použit gaušovský aditivní šum s $\sigma=5$ a amplitudy signálu 2,14%; 1,9%; 1,7% a 1,5% pro ROI A; B; C a D. Čísla uvedená vedle aktivních oblastí uvádějí počet detekovaných voxelů.



Obr. 4.29 Znázornění vlivu nepřesností na rozsah detekované aktivace. Jedná se o reálný experiment použitý pro ověření vlivu nepřesnosti, blokový experiment, osoba č.6. Zpracování bylo provedeno v programu SPM2 s využitím filtrace horní propustí s cut-off 128s a korekcí pro autokorelace v datech. Vždy zpracováno okno o rozsahu 120 skenů z 360 naměřených. A) Přesné modelování – datové okno v rozsahu 121 až 240. Výsledek zobrazen na hladině 0,05 s FWE korekcí. B) Chybějící 2 bloky z 10. Zpracováno okno 145 až 264. Výsledek zobrazen na hladině 0,05 s FWE korekcí. C) časový posun o 3 sekundy. Zpracováno okno 122 až 241. Výsledek zobrazen na hladině 0,001 bez korekce.

5. Závěr

V disertační práci jsem se zaměřil na sledování vlivu nepřesnosti v provedení experimentu vyšetřovanou osobou na výstupy statistické analýzy. Sledovány byly odhadnuté hodnoty proměnných v obecném lineárním modelu (jednotlivé váhy či efekty a jejich případné lineární kombinace u složitější konfigurace experimentu; celkový reziduální rozptyl a složka rozptylu způsobená sledovanou nepřesností) a vypočtená hodnota t-statistiky. S využitím omezujících předpokladů (lineární časově invariantní systém apod.) byl proveden teoretický rozbor. Bylo zjištěno, že velikost odhadnutého efektu závisí lineárně na kovarianci, resp. lineární kombinaci kovariancí, odpovídajících sloupců matic \mathbf{X} a \mathbf{D} . Závislosti reziduálního rozptylu a t-statistiky mají nelineární charakter. Uvedené skutečnosti byly potvrzeny simulacemi na syntetických datech. Dále bylo zjištěno, že při úrovních šumu obvyklých v reálných datech je složka reziduálního rozptylu způsobená nepřesnostmi prakticky zanedbatelná. Celkový reziduální rozptyl pak nezávisí na míře nepřesnosti a závislost t-statistiky je lineární. Vzhledem k problematičnosti přímého potvrzení vlivů nepřesnosti prostřednictvím jednoduchého reálného měření byly realizovány dva odlišné přístupy využívající naměřená data. Každý z nich se jiným způsobem snaží přiblížit reálné situaci výskytu nepřesností při měření a každý využívá i určitého umělého zásahu do naměřených dat. Oba přístupy však dávají velmi podobné výsledky a v zásadě tak potvrzují skutečnosti zjištěné teoretickým rozбором a simulacemi na syntetických datech. Vzhledem k rozdílnosti použitých přístupů (zejména ve způsobu a míře umělého zásahu do dat) se domnívám, že přiblížení plně reálným datům je dostatečné.

Na základě lineární závislosti odhadnutých efektů a t-statistiky na nepřesnosti bylo formulováno korekční kritérium. Snahou je získat takové hodnoty sledovaných parametrů, které by odpovídaly přesnému provedení či modelování experimentu. Formulované kritérium je však uplatnitelné jen pro nepřesnost projevující se chybějícími reakcemi. Pro tento typ nepřesnosti je možné spočítat maximální přípustnou míru nepřesnosti v experimentu pro získání věrohodných výsledků. Tato maximální přípustná nepřesnost byla v disertační práci formulována dvěma způsoby. První využívá konfidenčního intervalu k zajištění maximální přípustné odchylky nepřesné a teoretické přesné hodnoty sledovaného parametru. Druhý způsob definuje přípustnou nepřesnost jako takovou, při níž budeme stále schopni detekovat aktivaci. Mezi vytyčenými cíly byla i snaha o formulování kritéria pro optimalizaci experimentů (časový průběh stimulace) z hlediska odolnosti vůči možné nepřesnosti. Na základě lineární závislosti odhadnutého efektu a t-statistiky na nepřesnosti vyjádřené pomocí kovariance mezi příslušnými sloupci matic \mathbf{X} a \mathbf{D} je možné definovat optimalizační kritérium. Při bližším zkoumání je však patrné, že takto definované kritérium nelze použít neboť nárůst variability matice \mathbf{X} je doprovázen zvýšením míry kovariance (\mathbf{X} , \mathbf{D}) pro chybějící reakci na stimul. Vliv jedné chybějící reakce na stimul v experimentu je tedy možné snížit pouze navýšením celkového počtu stimulů v experimentu.

Cíle vytyčené pro disertační práci se podařilo naplnit. Práce teoreticky rozebírá problematiku nepřesností v provedení experimentu vyšetřovanou osobou, realizuje ověření s využitím reálných dat a představuje i některé praktické možnosti využití zjištěných skutečností. Dílčí části byly prezentovány na českých i mezinárodních konferencích a publikovány ve formě abstrakt či proceedings [48, 52, 53]. Práce jako celek je připravována k publikaci formou plnohodnotného vědeckého článku.

6. Literatura

- [1] MATTHEWS, P.M. *An Introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 3-34. ISBN 0192630717.
- [2] FRACKOWIAK, R., FRISTON, K., FRITH, C.D., DOLAN, R., PRICE, C., ZEKI, S., ASHBURNER, J., PENNY, W. *Human Brain Function*. second ed. Academic Press (Elsevier); 2004. 1 p. ISBN 0-12-264841-0.
- [3] OGAWA, S., LEE, T.M., KAY, A.R., TANK, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990, vol. 87, no. 24, p. 9868-9872. ISSN 1091-6490.
- [4] HUETTEL, S.A., SONG, A.W., MCCARTHY, G. *Functional magnetic resonance imaging*. 1st ed. ed. Sianuer Associates, Inc.; 2004. 1 p. ISBN 0-87893-288-7.
- [5] CHLEBUS, P., MIKL, M., BRAZDIL, M., KRUPA, P. Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. *Neurologie pro praxi*. 2005, no. 3, p. 133-138. ISSN 1213-1814.
- [6] BUXTON, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*. First ed. Cambridge University Press; 2002. 1 p. ISBN 0 521 00274 5.
- [7] DONALDSON, D.I., BUCKNER, R.L. *Effective paradigm design*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 177-196. ISBN 0192630717.
- [8] FRISTON, K. *Experimental Design and Statistical Parametric Mapping*. In FRACKOWIAK, R., FRISTON, K., FRITH, C.D., DOLAN, R., PRICE, C., ZEKI, S., ASHBURNER, J., PENNY, W., editors. *Human Brain Function*. second ed. Academic Press (Elsevier); 2004. 599-634. ISBN 0-12-264841-0.
- [9] BUCKNER, R.L. Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp*. 1998, vol. 6, no. 5-6, p. 373-377. ISSN 1065-9471.
- [10] ROSEN, B.R., BUCKNER, R.L., DALE, A.M. Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998, vol. 95, no. 3, p. 773-780. ISSN 1091-6490.
- [11] BUROCK, M.A., BUCKNER, R.L., WOLDORFF, M.G., ROSEN, B.R., DALE, A.M. Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *Neuroreport*. 1998, vol. 9, no. 16, p. 3735-3739. ISSN 0959-4965.

- [12] FRANSSON, P., KRUGER, G., MERBOLDT, K.D., FRAHM, J. Temporal and spatial MRI responses to subsecond visual activation. *Magn Reson Imaging*. 1999, vol. 17, no. 1, p. 1-7. ISSN 0730-725X.
- [13] FRANSSON, P., KRUGER, G., MERBOLDT, K.D., FRAHM, J. Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans. *Magn Reson Med*. 1998, vol. 39, no. 6, p. 912-919. ISSN 0740-3194.
- [14] WAGER, T.D., VAZQUEZ, A., HERNANDEZ, L., NOLL, D.C. Accounting for nonlinear BOLD effects in fMRI: parameter estimates and a model for prediction in rapid event-related studies. *Neuroimage*. 2005, vol. 25, no. 1, p. 206-218. ISSN 1053-8119.
- [15] VAZQUEZ, A.L., NOLL, D.C. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage*. 1998, vol. 7, no. 2, p. 108-118. ISSN 1053-8119.
- [16] HUETTEL, S.A., MCCARTHY, G. Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI. *Neuroimage*. 2000, vol. 11, no. 5 Pt 1, p. 547-553. ISSN 1053-8119.
- [17] DALE, A.M., BUCKNER, R.L. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*. 1997, vol. 5, no. 5, p. 329-340. ISSN 1065-9471.
- [18] DIEDRICHSEN, J., SHADMEHR, R. Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage*. 2005, vol. 27, no. 3, p. 624-634. ISSN 1053-8119.
- [19] LUND, T.E., MADSEN, K.H., SIDAROS, K., LUO, W.L., NICHOLS, T.E. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage*. 2006, vol. 29, no. 1, p. 54-66. ISSN 1053-8119.
- [20] ZARAHN, E., AGUIRRE, G.K., D'ESPOSITO, M. Empirical analyses of BOLD fMRI statistics. I. Spatially unsmoothed data collected under null-hypothesis conditions. *Neuroimage*. 1997, vol. 5, no. 3, p. 179-197. ISSN 1053-8119.
- [21] KRUGER, G., KASTRUP, A., GLOVER, G.H. Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2001, vol. 45, no. 4, p. 595-604. ISSN 0740-3194.
- [22] LONG, C.J., BROWN, E.N., TRIANTAFYLLOU, C., AHARON, I., WALD, L.L., SOLO, V. Nonstationary noise estimation in functional MRI. *Neuroimage*. 2005, vol. 28, no. 4, p. 890-903. ISSN 1053-8119.
- [23] FRISTON, K.J., WILLIAMS, S., HOWARD, R., FRACKOWIAK, R.S., TURNER, R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*. 1996, vol. 35, no. 3, p. 346-355. ISSN 0740-3194.
- [24] PETRIDOU, N. and BANDETTINI, P.A. Comparison of the TE and Field Strength Dependence of Single Shot Image S/N and Time Series Standard Deviation in Humans and Phantoms. *Neuroimage*. 2000, vol. 11, no. 5, suppl. 1, p. 677. ISSN 1053-8119

- [25] SMITH, S.M. *Preparing fMRI data for statistical analysis*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 229-242. ISBN 0192630717.
- [26] SMITH, S.M. *Overview of fMRI analysis*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 215-228. ISBN 0192630717.
- [27] FRISTON, K. *Statistical Parametric Mapping*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 10-31. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [28] BRAMMER, M.J. *Head motion and its correction*. In JEZZARD, P., MATTHEWS, P.M., SMITH, S.M., editors. *Functional MRI. An Introduction to Methods*. second ed. Oxford University Press Inc. New York; 2002. 243-250. ISBN 0192630717.
- [29] BANDETTINI, P.A., JESMANOWICZ, A., WONG, E.C., HYDE, J.S. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med*. 1993, vol. 30, no. 2, p. 161-173. ISSN 0740-3194.
- [30] ASHBURNER, J., FRISTON, K. *Rigid Body Registration*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 49-62. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [31] ASHBURNER, J., FRISTON, K. *Non-linear registration*. In FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W., editors. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 63-80. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [32] WORSLEY, K.J., FRISTON, K.J. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage*. 1995, vol. 2, no. 3, p. 173-181. ISSN 1053-8119.
- [33] MIKL, M., CHLEBUS, P., BRAZDIL, M., DRASTICH, A., KRUPA, P. Optimization of fMRI Group Analysis Using Various Spatial Smoothing Parameters. *Neuroimage*. 2005, vol. 26, Suppl. 1, p. 593. ISSN 1053-8119.
- [34] HOPFINGER, J.B., BUCHEL, C., HOLMES, A.P., FRISTON, K.J. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage*. 2000, vol. 11, no. 4, p. 326-333. ISSN 1053-8119.
- [35] MIKL, M., MARECEK, R., HLUSTIK, P., PAVLICOVA, M., DRASTICH, A., CHLEBUS, P., BRAZDIL, M., KRUPA, P. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Reson Imaging*. 2008, vol. 26, no. 4, p. 490-503. ISSN 1053-8119.
- [36] FRISTON, K.J., JOSEPHS, O., ZARAHN, E., HOLMES, A.P., ROUQUETTE, S., POLINE, J. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage*. 2000, vol. 12, no. 2, p. 196-208. ISSN 1053-8119.

- [37] FRISTON, K.J., HOLMES, A.P., POLINE, J.B., GRASBY, P.J., WILLIAMS, S.C., FRACKOWIAK, R.S., TURNER, R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995, vol. 2, no. 1, p. 45-53. ISSN 1053-8119.
- [38] FRISTON, K., ASHBURNER, J., KIEBEL, S., NICHOLS, T., PENNY, W. *Statistical Parametric Mapping. The Analysis of Functional Brain Images*. 1st ed. Elsevier (Academic Press); 2007. 1 p. ISBN 978-0-12-372560-8.
- [39] HENDL, J. *Přehled statistických metod zpracování dat*. 1. vydání ed. Praha: Portál; 2004. 1 p. ISBN 80-7178-820-1.
- [40] NICHOLS, T., HAYASAKA, S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res*. 2003, vol. 12, no. 5, p. 419-446. ISSN 0962-2802.
- [41] WORSLEY, K.J., MARRETT, S., NEELIN, P., VANDAL, A.C., FRISTON, K.J., EVANS, A.C. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*. 1996, vol. 4, no. 1, p. 58-73. ISSN 1065-9471.
- [42] GENOVESE, C.R., LAZAR, N.A., NICHOLS, T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*. 2002, vol. 15, no. 4, p. 870-878. ISSN 1053-8119.
- [43] LIU, T.T., FRANK, L.R., WONG, E.C., BUXTON, R.B. Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *Neuroimage*. 2001, vol. 13, no. 4, p. 759-773. ISSN 1053-8119.
- [44] LIU, T.T., FRANK, L.R. Efficiency, power, and entropy in event-related FMRI with multiple trial types. Part I: theory. *Neuroimage*. 2004, vol. 21, no. 1, p. 387-400. ISSN 1053-8119.
- [45] LIU, T.T. Efficiency, power, and entropy in event-related fMRI with multiple trial types. Part II: design of experiments. *Neuroimage*. 2004, vol. 21, no. 1, p. 401-413. ISSN 1053-8119.
- [46] FRISTON, K.J., ZARAHN, E., JOSEPHS, O., HENSON, R.N., DALE, A.M. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999, vol. 10, no. 5, p. 607-619. ISSN 1053-8119.
- [47] MECHELLI, A., PRICE, C.J., HENSON, R.N., FRISTON, K.J. Estimating efficiency a priori: a comparison of blocked and randomized designs. *Neuroimage*. 2003, vol. 18, no. 3, p. 798-805. ISSN 1053-8119.
- [48] MIKL, M., MARECEK, R., HLUSTIK, P., BRAZDIL, M. Impact of differences between real and predicted time series on GLM fMRI analysis. *Neuroimage*. 2006, vol. 31, no. Suppl. 1, p. 648. ISSN 1053-8119.
- [49] MIKL, M., DRASTICH, A., MARECEK, R. Simulations of Functional MRI Time Series. *18-TH INTERNATIONAL EURASIP CONFERENCE BIOSIGNAL 2006*. 2006; 07; VUTIU, Brno; p. 263-265. ISSN 1211-412X.

- [50] HENSON, R.N., PRICE, C.J., RUGG, M.D., TURNER, R., FRISTON, K.J.
Detecting latency differences in event-related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. *Neuroimage*. 2002, vol. 15, no. 1, p. 83-97. ISSN 1053-8119.
- [51] CALHOUN, V.D., STEVENS, M.C., PEARLSON, G.D., KIEHL, K.A. fMRI analysis with the general linear model: removal of latency-induced amplitude bias by incorporation of hemodynamic derivative terms. *Neuroimage*. 2004, vol. 22, no. 1, p. 252-257. ISSN 1053-8119.
- [52] MIKL, M., DRASTICH, A., HLUSTIK, P., MARECEK, R., BRAZDIL, M.
Impact of inaccurate knowledge of experimental stimulus time-course on GLM fMRI analysis. *Neuroimage*. 2007, vol. 36, no. Suppl. 1, p. 639. ISSN 1053-8119
- [53] MIKL, M., DRASTICH, A., HLUSTIK, P., MARECEK, R., BRAZDIL, M.
Inaccuracy In Subject's Behavioral Response - Impact On Analysis Of Functional Magnetic Resonance Imaging Data. *19-TH BIENAL INTERNATIONAL EURASIP CONFERENCE BIOSIGNAL 2008*. VUTIU PRESS; Brno; 2008, p. 1-6. ISSN 1211-412X/978-80-214-3612-1.

7. Seznam příloh

P1 - Popis realizovaných simulací, reálných měření a kompletní sada výsledků

Elektronická verze na CD – přiložena na vnitřní zadní stranu desek

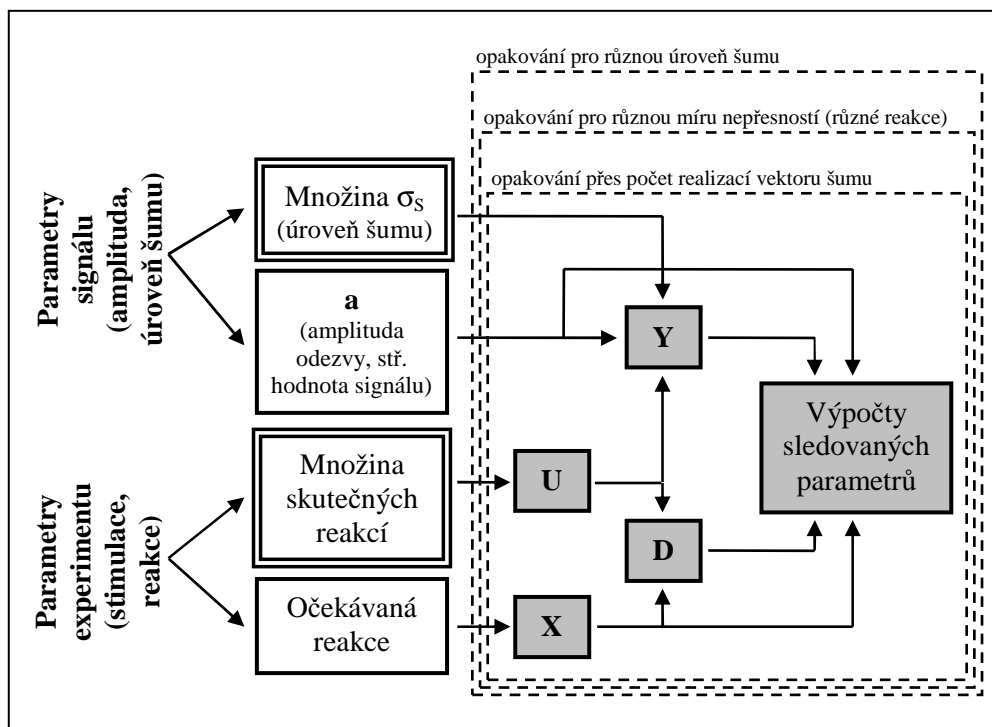
Příloha P1 - Popis realizovaných simulací, reálných měření a kompletní sada výsledků

Obsah :

P1.1.	SIMULACE ZALOŽENÉ NA SYNTETICKÝCH DATECH – JEDEN TYP STIMULŮ	2
P1.1.1.	<i>Výsledky simulací</i>	6
P1.2.	SIMULACE ZALOŽENÉ NA SYNTETICKÝCH DATECH – DVA TYPY STIMULŮ.....	17
P1.2.1.	<i>Výsledky simulací</i>	18
P1.3.	OVĚŘENÍ Vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – VARIANTA 1.....	35
P1.3.1.	<i>Výsledky</i>	36
P1.4.	OVĚŘENÍ Vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – VARIANTA 2.....	46
P1.4.1.	<i>Výsledky</i>	48
P1.5.	DALŠÍ OVĚŘENÍ POMOCÍ REÁLNÝCH EXPERIMENTŮ	60
P1.6.	KOMPLETNÍ VÝSLEDKY KOREKCE NEPŘESNOSTI PRO CHYBĚJÍCÍ REAKCE	61
P1.7.	LITERATURA	68

P1.1. Simulace založené na syntetických datech – jeden typ stimulů

Simulace založené na syntetických datech využívaly jednotného schématu znázorněného na obr. P1.1. Jádrem simulací jsou výpočty parametrů obecného lineárního modelu (odhadnuté váhy, reziduální rozptyl), výpočty t-statistiky a výpočty dalších parametrů založených na znalosti rozdílové matice \mathbf{D} (vyjadřující míru nepřesnosti) a parametrů generovaného signálu \mathbf{Y} (vektoru \mathbf{a} , rozptylu šumu σ_s^2). Simulace jsou prováděny pro různou úroveň šumu, různou míru nepřesností a opakovány přes množinu realizací šumu.



Obr. P1.1 Schematické znázornění postupu simulací založených na syntetických datech.

Pro syntetická data byly zvoleny tyto úrovně šumu: $\sigma_s = 0,01; 0,1; 0,5; 1; 2; 5$. Vektor \mathbf{a} měl pro všechny simulace založené na syntetických datech hodnoty $\mathbf{a} = (2; 100)^T$, tedy koeficient škálování experimentálně vyvolaných změn byl roven 2 a střední hodnota generovaného signálu byla rovna 100. Poznamenejme, že v případě, kdy je regressor modelující experimentální změny BOLD signálu normován amplitudou na hodnotu 1, udává prvek a_1 rozkmit (amplitudu) experimentálně vyvolaných změn.

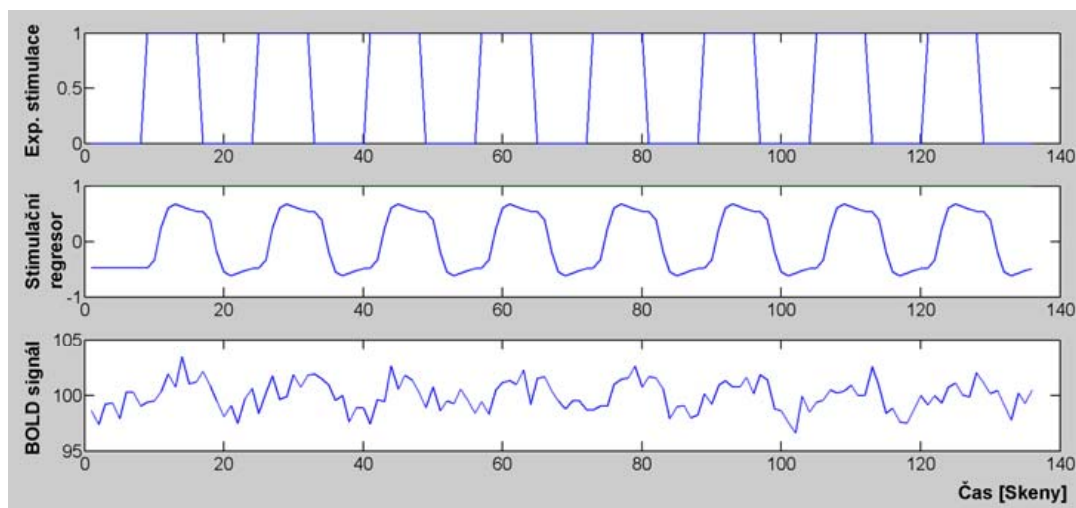
Blokový experiment byl vytvořen s parametry: 136 skenů; délka trvání akvizice skenu = perioda akvizice = 3 s; 8 aktivních bloků trvajících 8 skenů (24 s) pravidelně se střídajících s úseky klidu také v délce 8 skenů. Ukázka generovaného signálu pro blokový experiment je na obr. P1.2.

„Event-related“ experiment měl parametry: 1024 skenů, perioda akvizice 1,6 s. Byly použity dvě varianty počtu experimentálních stimulů (událostí) a dále několik variant jejich rozmístění. Jedna varianta, která vycházela z konfigurace skutečného experimentu [1] obsahovala 64 stimulů náhodně rozmístěných v čase. Druhá varianta obsahovala jen 50 stimulů a jejich rozmístění bylo téměř pravidelné (původně stejné intervaly vzdáleností mezi následujícími stimuly náhodně modifikovány tak, aby byla zachována dostatečná vzdálenost

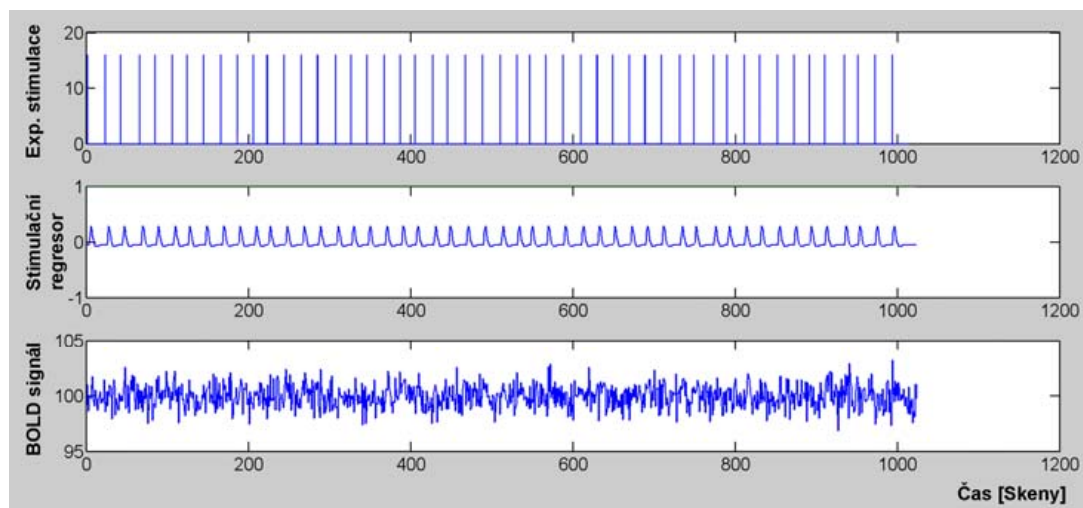
pro zabránění interakcím odezev a to i v případě další „vložené“ události). Takové modifikované uspořádání stimulace bylo zvoleno na základě zkušeností s pilotními výsledky simulací. Při nich jsem zjistil skutečnost, že vlivem interakce blízkých událostí a následného zvýšení signálu superpozicí dvou impulsních odezev dojde ke skokové změně sledovaných parametrů (např. nadhodnocení odhadnutého efektu). Toto zjištění je blíže popsáno v hlavním textu disertační práce.

Vlastní simulace probíhali takto:

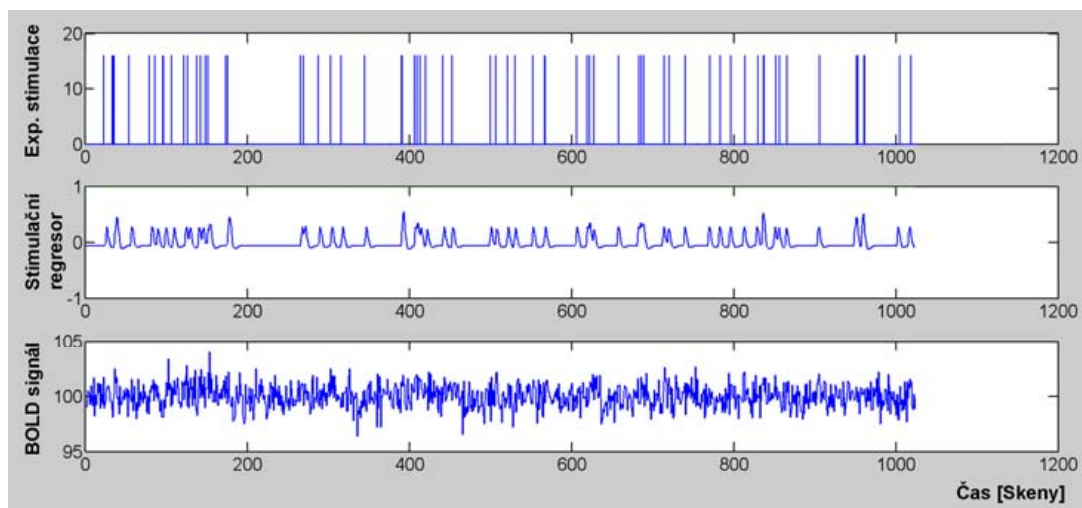
- byla zvolena varianta projevu nepřesnosti a uspořádání experimentální stimulace,
- pro zvolenou variantu byla vytvořena množina odchylek od předpokládaného provedení (množina nepřesností) nebo byly definovány parametry pro generování těchto odchylek. U blokového experimentu a „event-related“ experimentu s 64 stimuly bylo modelováno 128 stupňů (variant, míry) nepřesnosti. U „event-related“ experimentu s 50 stimuly bylo modelováno 100 kroků nepřesnosti,
- v případě chybějících či samovolně iniciovaných reakcí obsahovala množina simulovaných odchylek dvojnásobné množství stavů než je výchozích stimulů. Polovina stavů sloužila pro simulaci chybějících reakcí, polovina pro simulaci samovolně iniciovaných reakcí. Samovolné odezvy byly umístěny vždy uprostřed mezi dvěma původními stimuly. U blokového experimentu bylo z důvodu dosažení většího počtu nepřesností (tedy jemnějšího vzorkování prostoru s možnými projevy nepřesnosti) zvoleno ovlivňování částí bloků nezávisle po jednotlivých skenech (pro nepřesnosti vlivem chybějících/svévolných reakcí a změny citlivosti). V případě změny citlivosti reakcí byly náhodně ovlivňovány modelované amplitudy všech reakcí (každá ovlivněna zvlášť nezávisle na ostatních, výchozí hodnoty všech = 1) přičtením vektoru náhodných změn amplitudy generovaných z normálního rozdělení se směrodatnou odchylkou od 0 (přesný model) po 2 (maximální nepřesnost). V případě časového posunu byly zvoleny dva způsoby projevu nepřesností. Jeden modeloval posun nezávisle u každé reakce, ovšem simuloval jsem jen zpoždění reakcí (tedy každá reakce byla zpožděna o jiný časový interval). Druhý způsob posunoval v čase současně všechny události. U tohoto jsem modeloval posun oběma směry (tedy zpoždění reakcí i předbíhající se reakce). Maximální posun byl 10 s u zpoždění jednotlivých reakcí, resp. ± 5 s u posunu celé série,
- pro zvolenou variantu byly simulace provedeny ve všech sledovaných úrovních šumu,
- pro každou úroveň nepřesnosti a úroveň šumu byly simulace 100krát zopakovány pro novou náhodnou realizaci vektoru šumu. Výsledky z těchto realizací byly následně zprůměrněny.



Obr. P1.2 Ukázka časového průběhu experimentální stimulace (horní graf) blokového experimentu použitého pro simulace, odpovídajícího regresoru (prostřední graf) vytvořeného konvolucí s impulsní hemodynamickou odezvou použitou v programu SPM5 a výsledný časový průběh syntetického signálu (dolní graf) s koeficientem amplitudového škálování = 2, střední hodnotou = 100 a Gaussovským šumem se $\sigma = 1$.

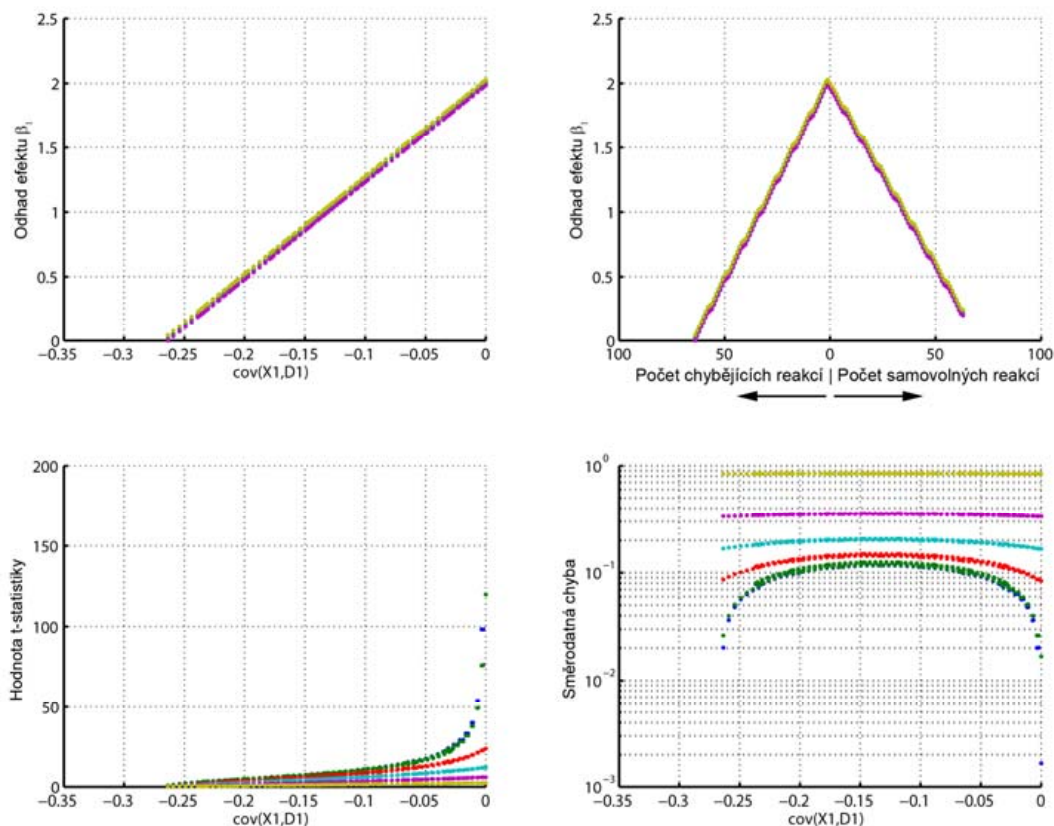


Obr. P1.3 Ukázka časového průběhu experimentální stimulace (horní graf) event-related experimentu s přibližně pravidelným rozmístěním stimulů, odpovídajícího regresoru (prostřední graf) vytvořeného konvolucí s impulsní hemodynamickou odezvou použitou v programu SPM5 a výsledný časový průběh syntetického signálu (dolní graf) s koeficientem amplitudového škálování = 2, střední hodnotou = 100 a Gaussovským šumem se $\sigma = 1$.

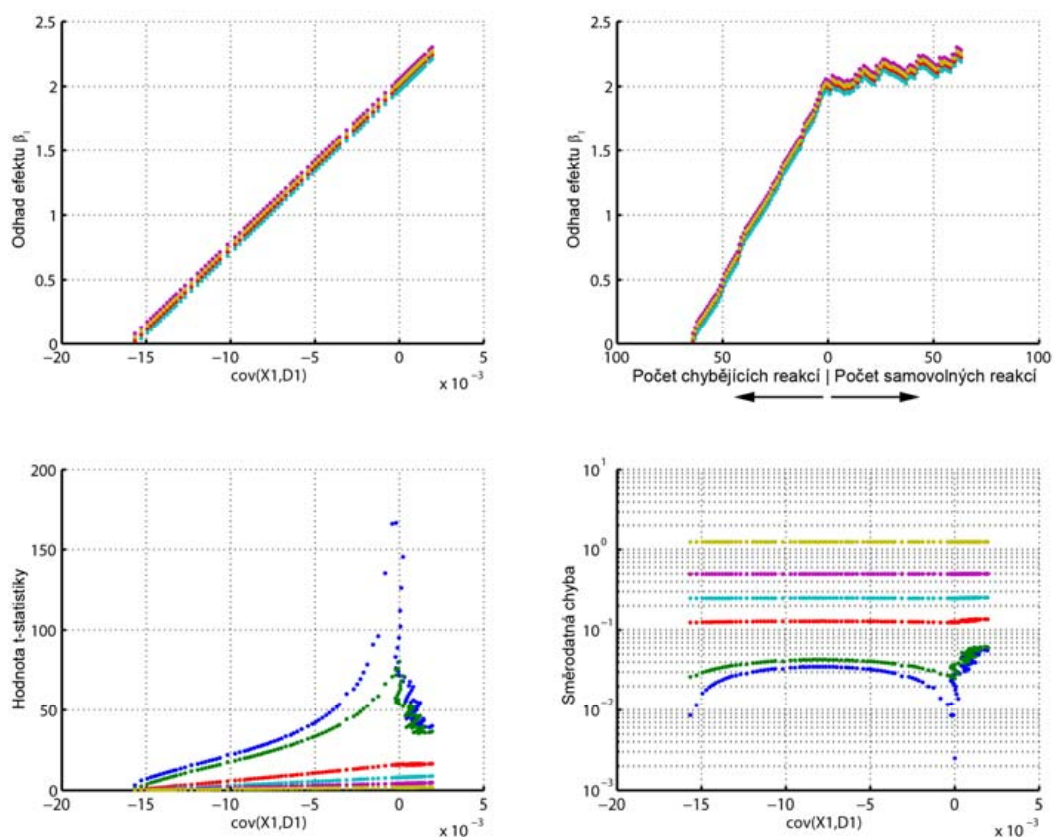


Obr. P1.4 Ukázka časového průběhu experimentální stimulace (horní graf) event-related experimentu s náhodným rozmístěním stimulů, odpovídajícího regresoru (prostřední graf) vytvořeného konvolucí s impulsní hemodynamickou odezvou použitou v programu SPM5 a výsledný časový průběh syntetického signálu (dolní graf) s koeficientem amplitudového škálování = 2, střední hodnotou = 100 a Gaussovským šumem se $\sigma = 1$.

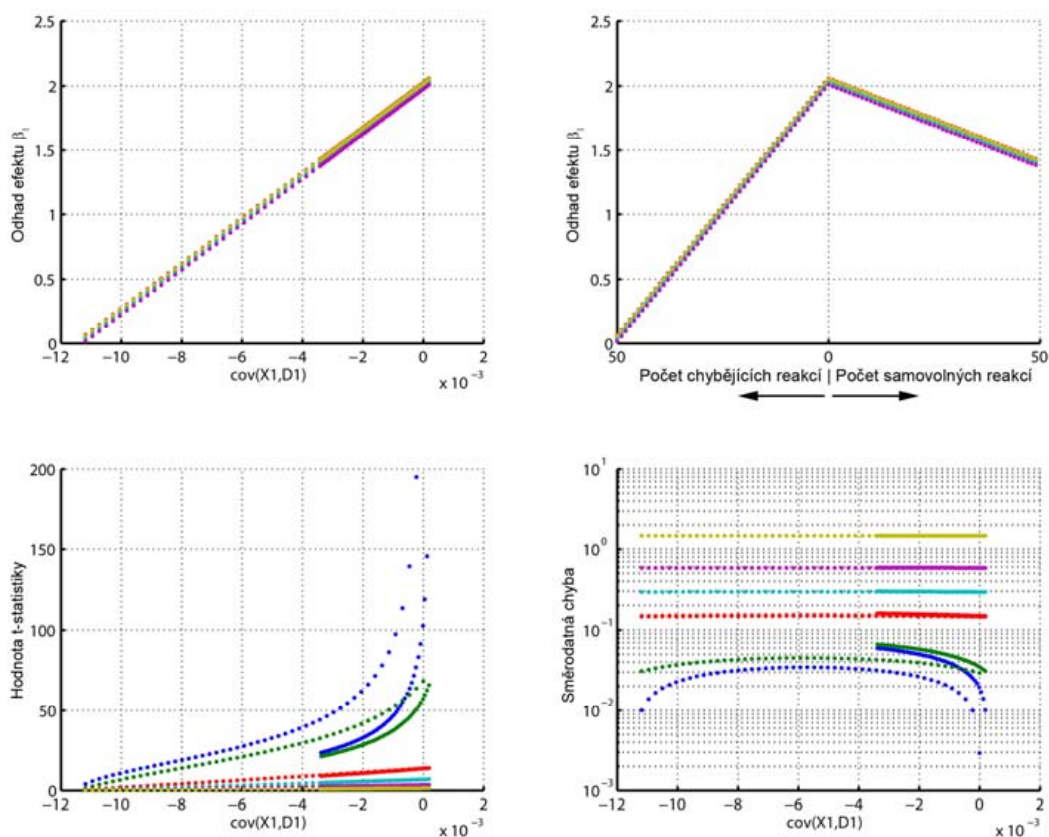
P1.1.1. Výsledky simulací



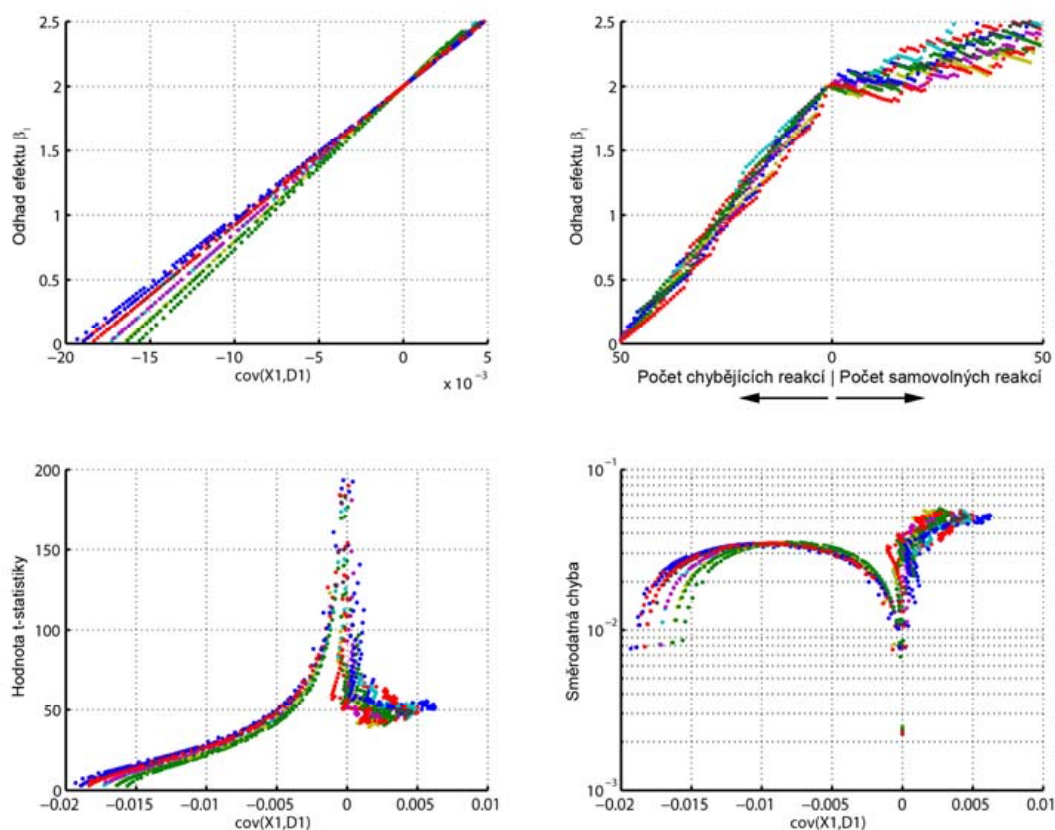
Obr. P1.5 Výsledky simulací pro blokové uspořádání experimentu a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí (uvažováno ovlivňování i dílčích částí bloků). Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



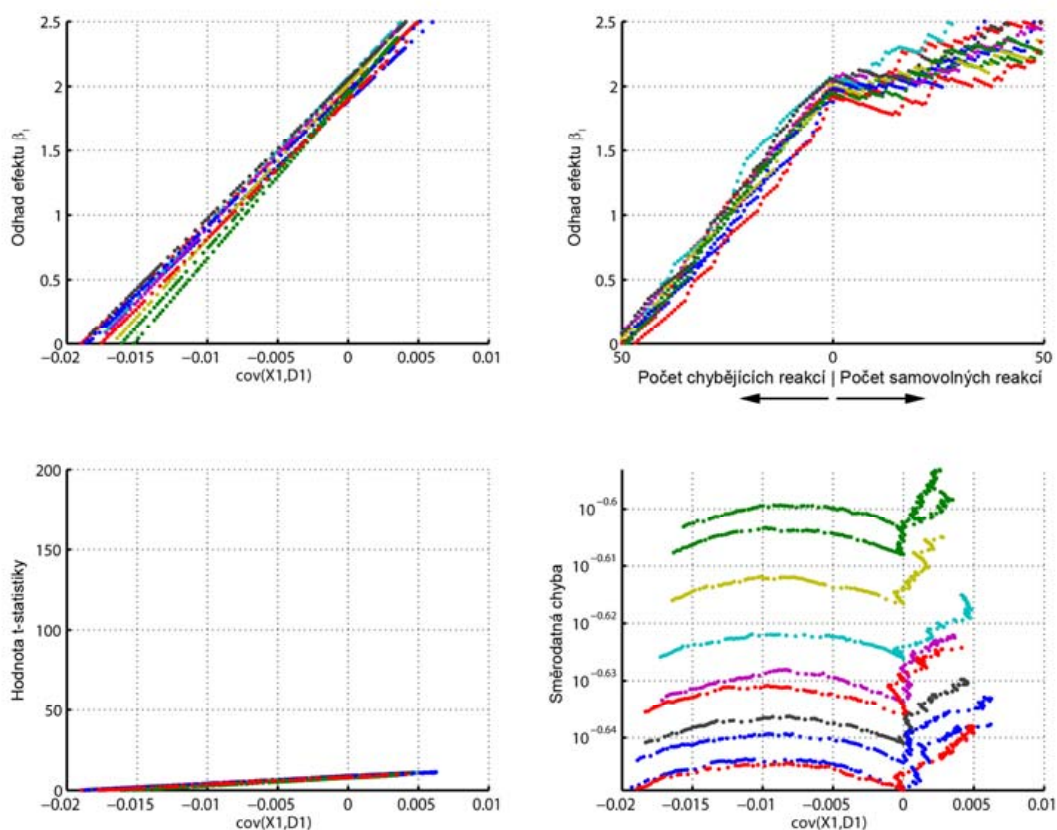
Obr. P1.6 Výsledky simulací pro event-related uspořádání experimentu a nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



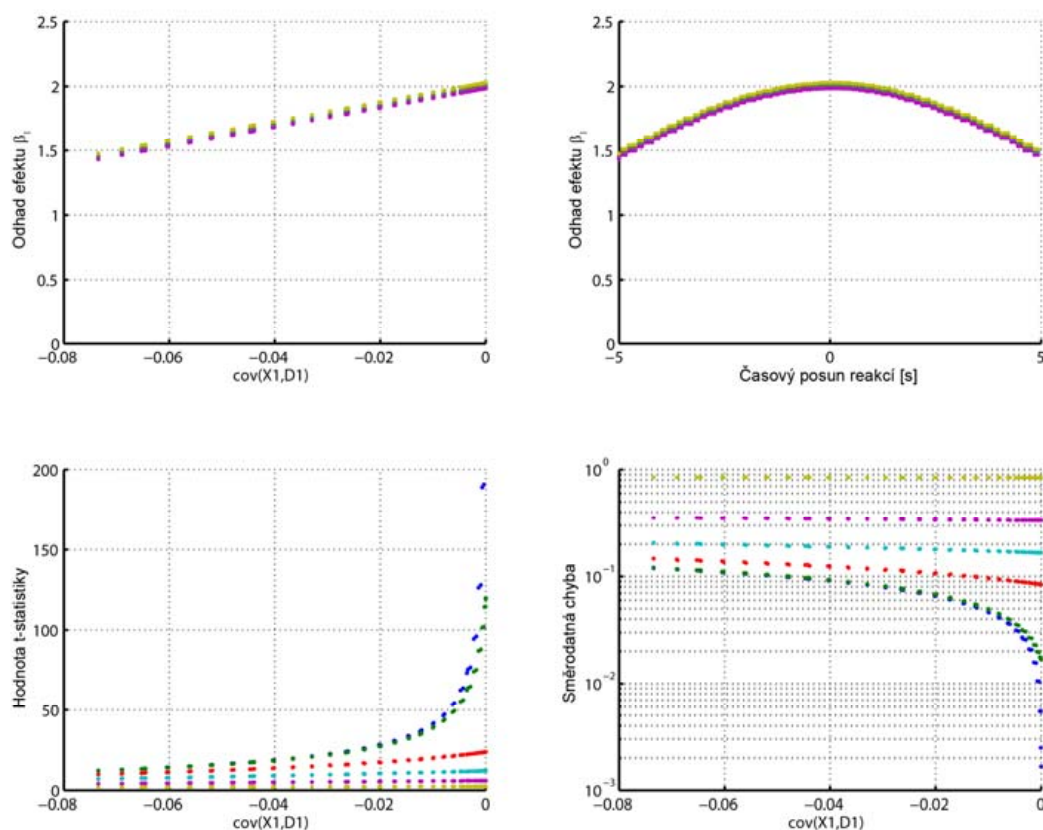
Obr. P1.7 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment s dodržení minimální vzdálenosti sousedních reakcí. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



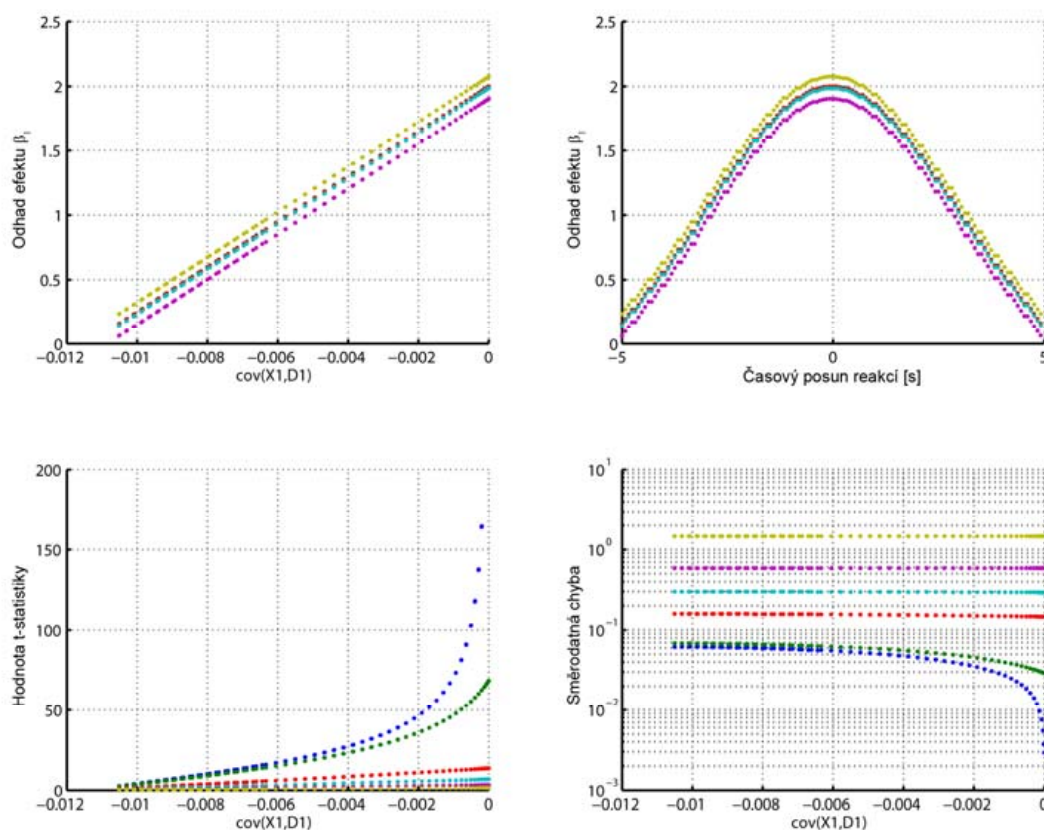
Obr. P1.8 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment s různým rozmístěním stimulů (barevně odlišení). Simulace provedeny pro aditivní šum o velikosti $\sigma_s=0,01$. Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.9 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment s různým rozmístěním stimulů (barevné odlišení). Simulace provedeny pro aditivní šum o velikosti $\sigma_s=1$. Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

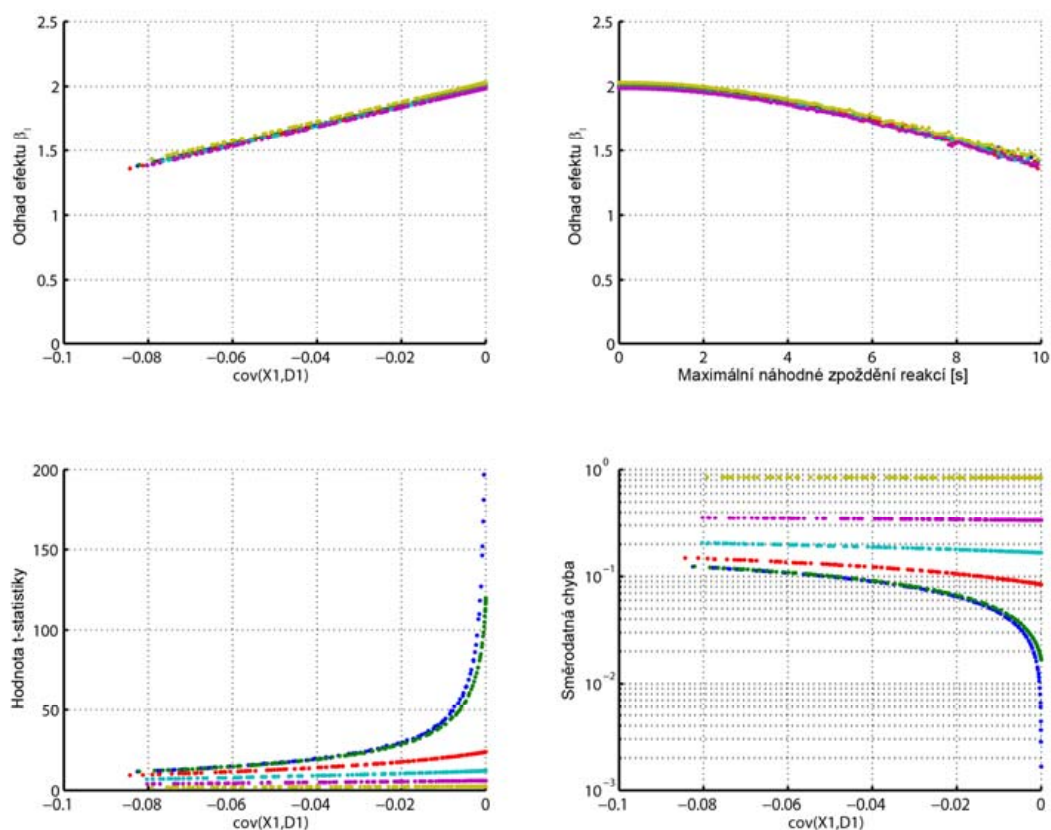


Obr. P1.10 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se stejnoměrným posunem všech reakcí a blokový experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



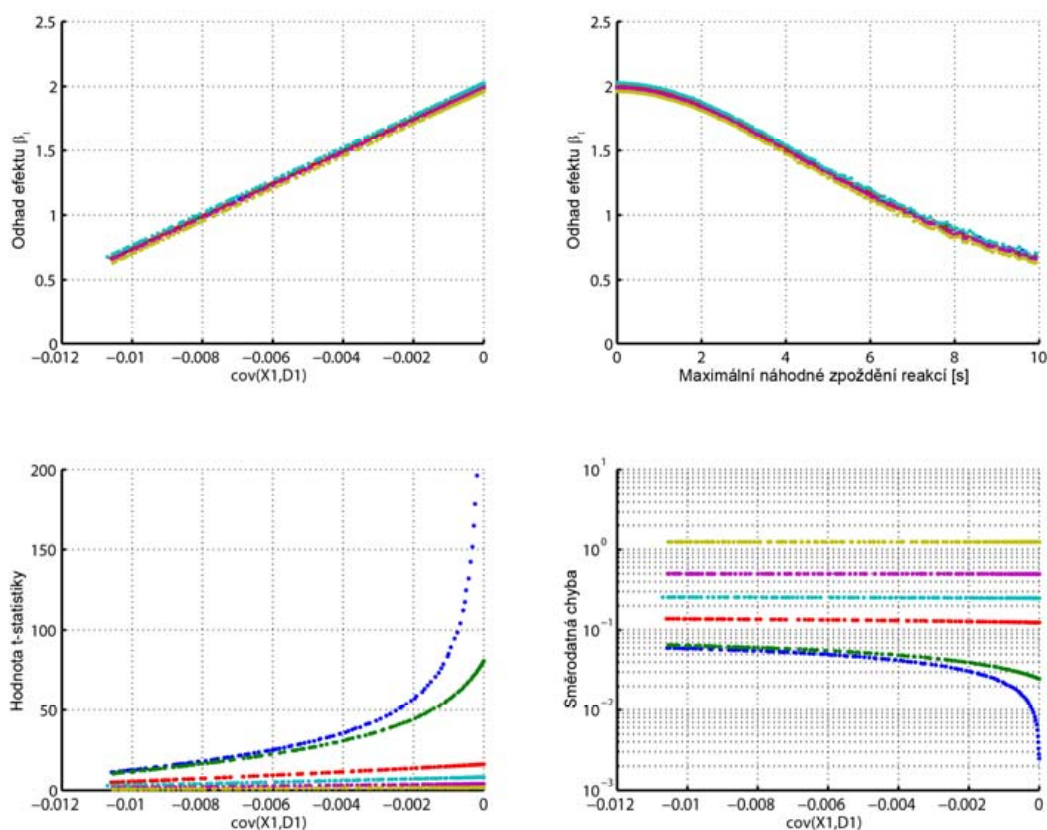
Obr. P1.11 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se stejnoměrným posunem všech reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě).

Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



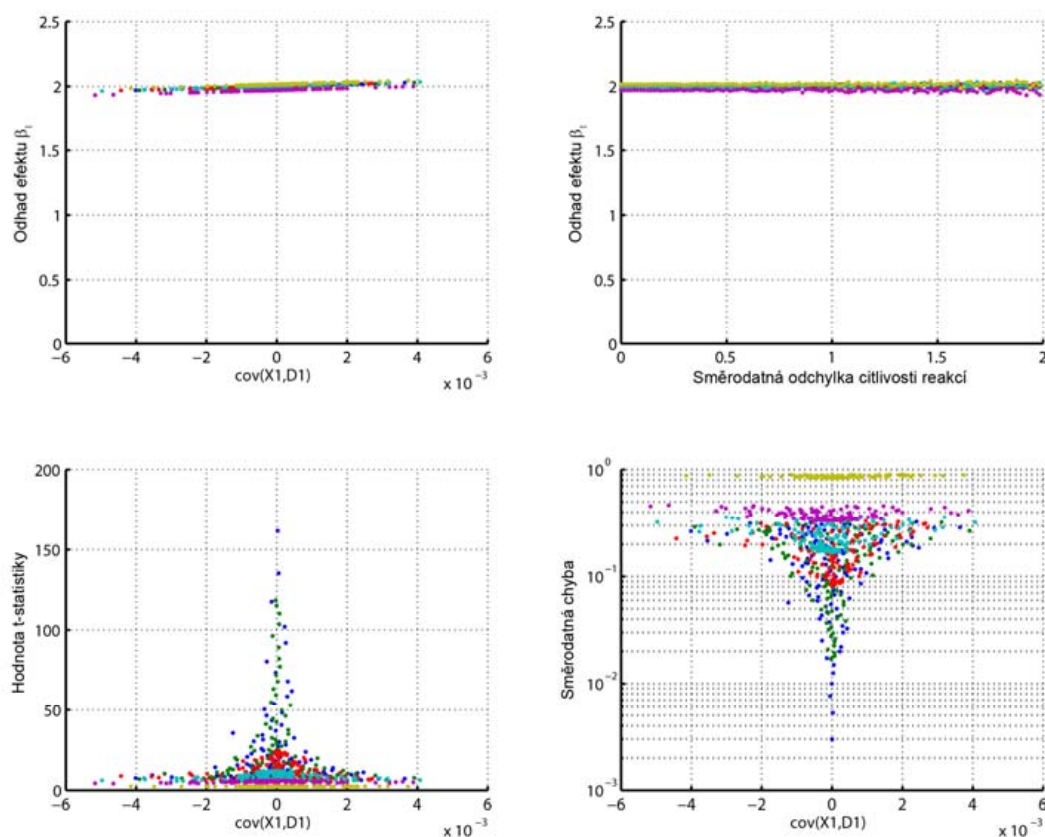
Obr. P1.12 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním jednotlivých reakcí a blokový experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě).

Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na náhodném zpoždění jednotlivých reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

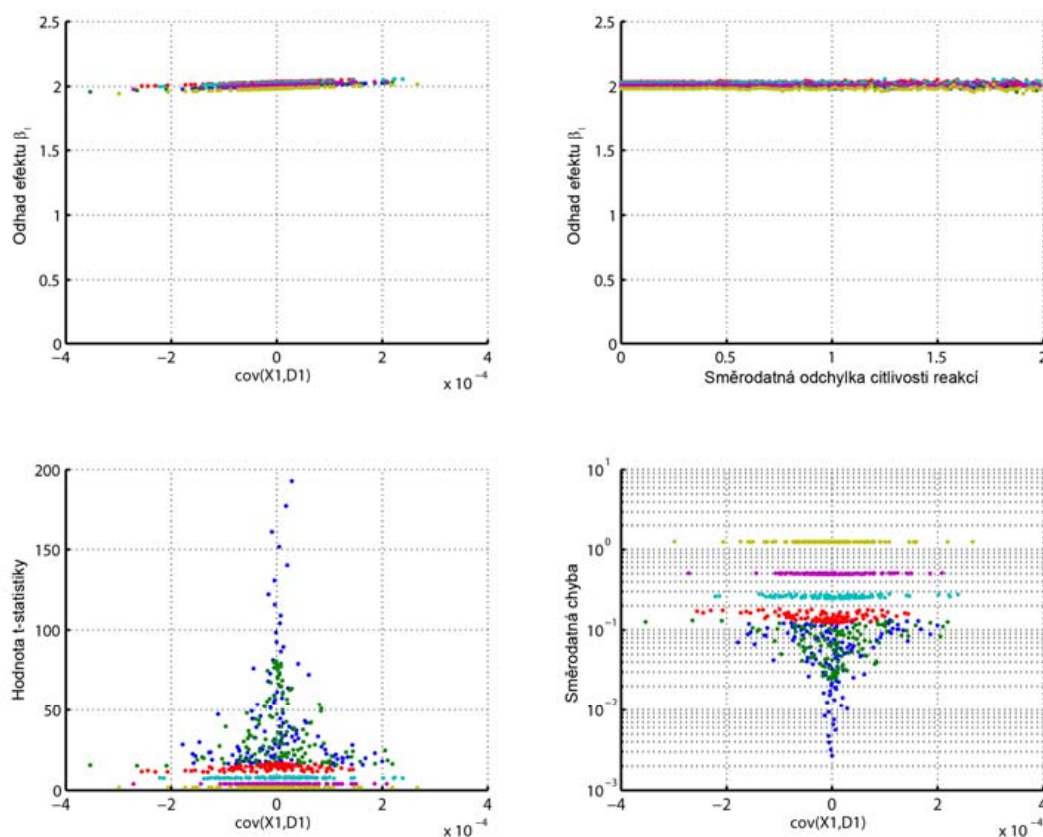


Obr. P1.13 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním jednotlivých reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě).

Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na náhodném zpoždění jednotlivých reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.14 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se rozdílnou citlivostí jednotlivých reakcí a blokový experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_s=0,01$ (modře) po $\sigma_s=5$ (žlutě). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na směrodatné odchylce citlivosti reakcí (uvažováno ovlivňování i dílčích částí bloků). Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.15 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se rozdílnou citlivostí jednotlivých reakcí a event-related experiment. Simulace provedeny pro různou míru šumu: od $\sigma_S=0,01$ (modře) po $\sigma_S=5$ (žlutě).

Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na směrodatné odchylce citlivosti reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

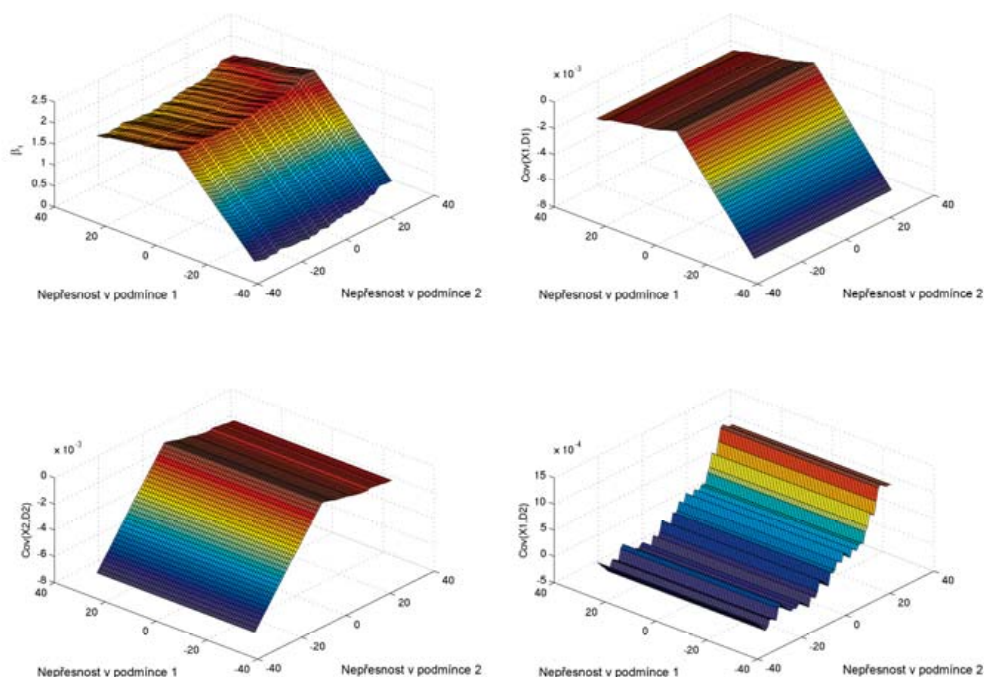
P1.2. Simulace založené na syntetických datech – dva typy stimulů

Simulace se dvěma typy stimulů probíhali podobným způsobem jako simulace pro jeden typ stimulů. Vzhledem k nárůstu množství sledovaných parametrů a kombinací ovlivnění nepřesnostmi byly provedeny některá zjednodušení a omezení. Simulovány byly jen dva typy nepřesností – chybějící/samovolné reakce a časový posun reakcí. Zkoumal jsem chování sledovaných parametrů pouze pro dvě úrovně šumu - $\sigma_s = 0,01$ jako velmi nízkou hladinu šumu a $\sigma_s = 1$ jako šum o velikosti srovnatelné s šumem v reálných datech. Také jsem se omezil jen na „event-related“ uspořádání experimentu.

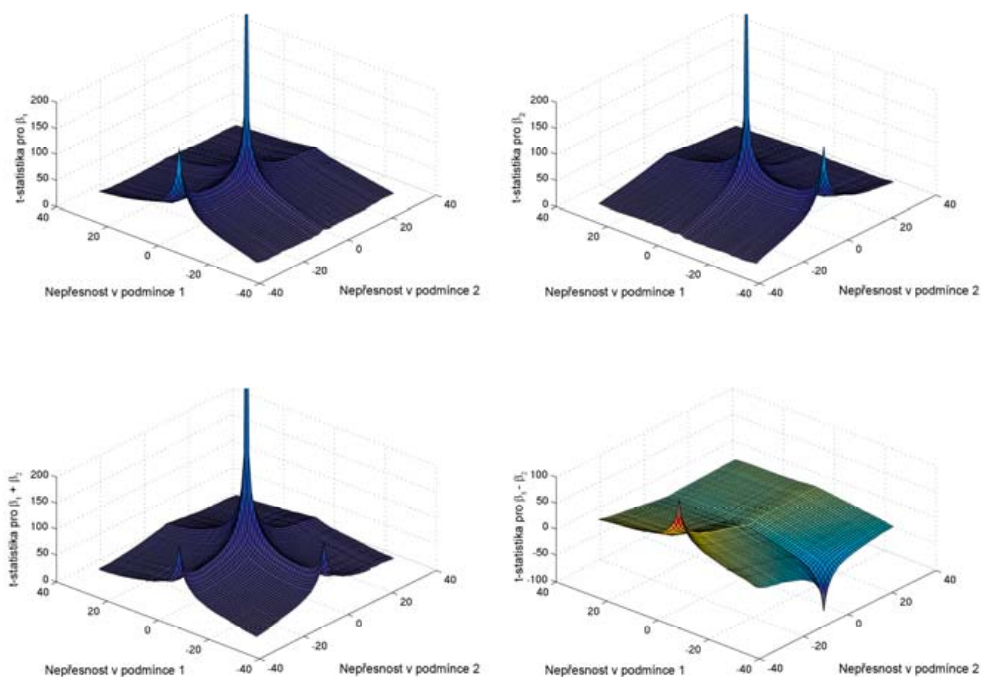
Vlastní simulovaný experiment sestával z 1024 skenů. Každý typ stimulace obsahoval 32 stimulů. Stimuly obou typů byly navzájem prostřídány. Simulovány byly všechny kombinace míry nepřesností v obou typech - pro každý typ stimulu 64 nepřesností, celkem tedy 64 x 64 kombinací. Vzhledem k výpočetní náročnosti byl snížen počet realizací šumu v rámci jedné kombinace nepřesnosti na 20.

Do simulací experimentu s dvěma typy stimulů byl přidán ještě další stupeň volnosti a to různý poměr skutečných amplitud (efektů) simulovaného signálu pro jednotlivé typy stimulů. Krajní případy, kdy je jeden efekt nulový není třeba uvažovat, protože jsou snadno odvoditelné z upravených rovnic. Výsledky pak budou totožné se simulacemi experimentu s jedním typem stimulů. Pro názornost jsem uvažoval jen dva rozdílné případy. Jeden, kdy jsou si velikosti efektů rovny a druhý, kdy efekt 2 je poloviční než efekt 1. V prvním případě měl vektor **a** hodnoty [2; 2; 100], ve druhém [2; 1; 100].

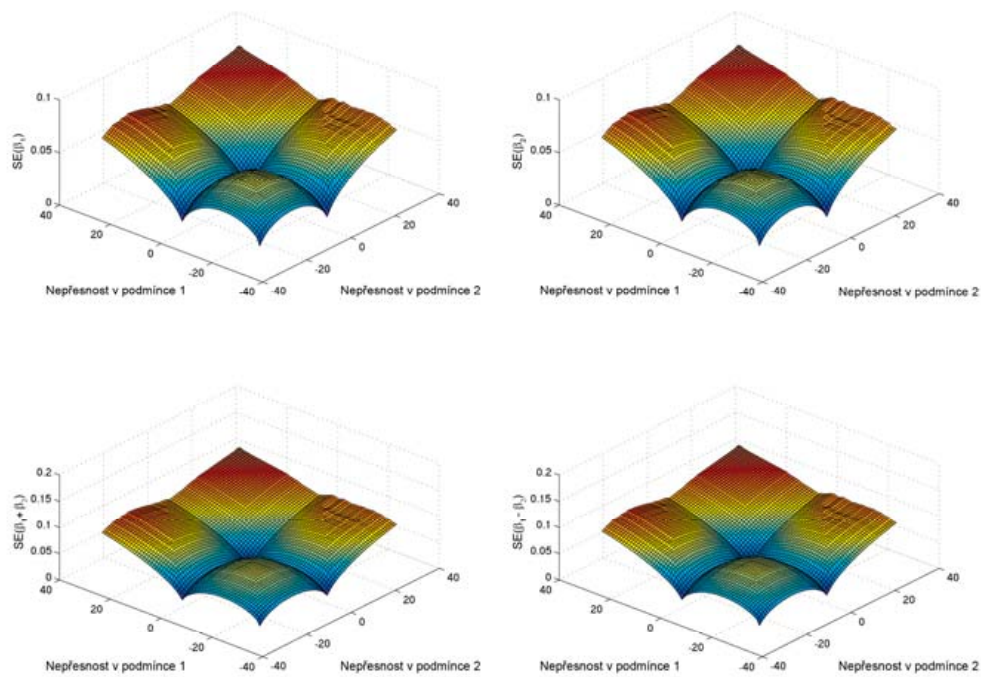
P1.2.1. Výsledky simulací



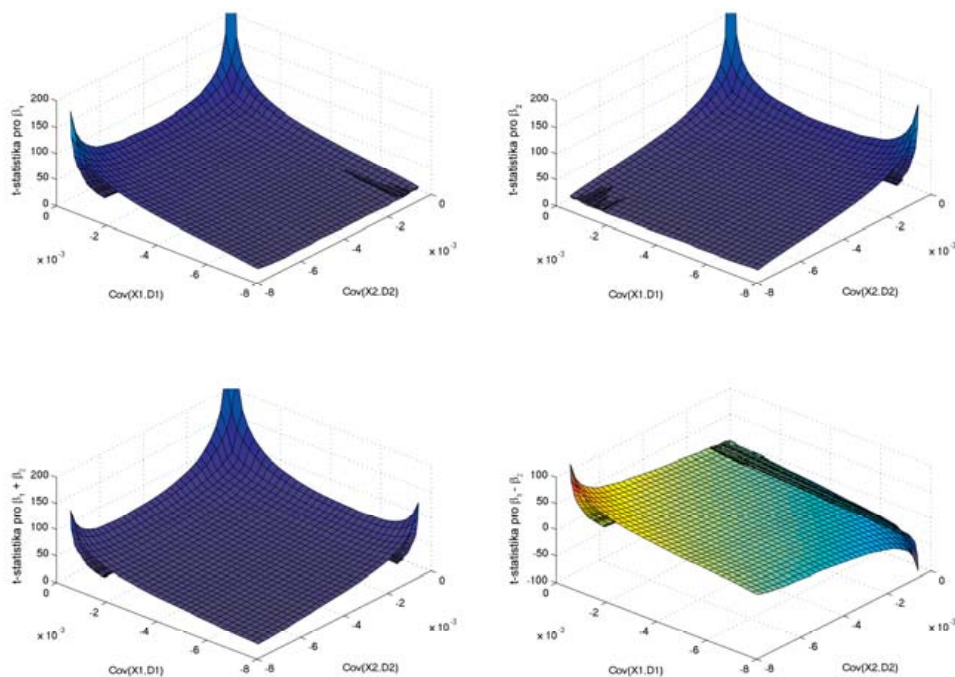
Obr.P1.16 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí . Vpravo nahoře: graf závislosti kovariance mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti kovariance \mathbf{X}_2 a \mathbf{D}_2 . Vpravo dole: graf závislosti kovariance \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_2 .



Obr. P1.17 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vpravo nahoře: totéž pro efekt $\hat{\beta}_2$. Vlevo dole: totéž pro společný (průměrný) efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo dole: totéž pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

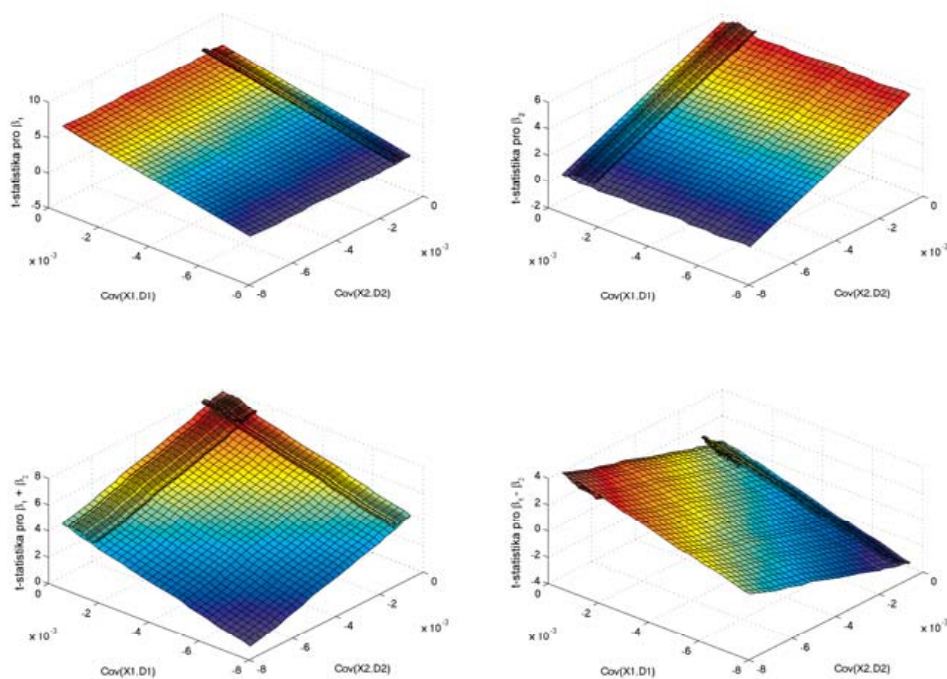


Obr. P1.18 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vpravo nahoře: totéž pro efekt $\hat{\beta}_2$. Vlevo dole: totéž pro společný (průměrný) efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo dole: totéž pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



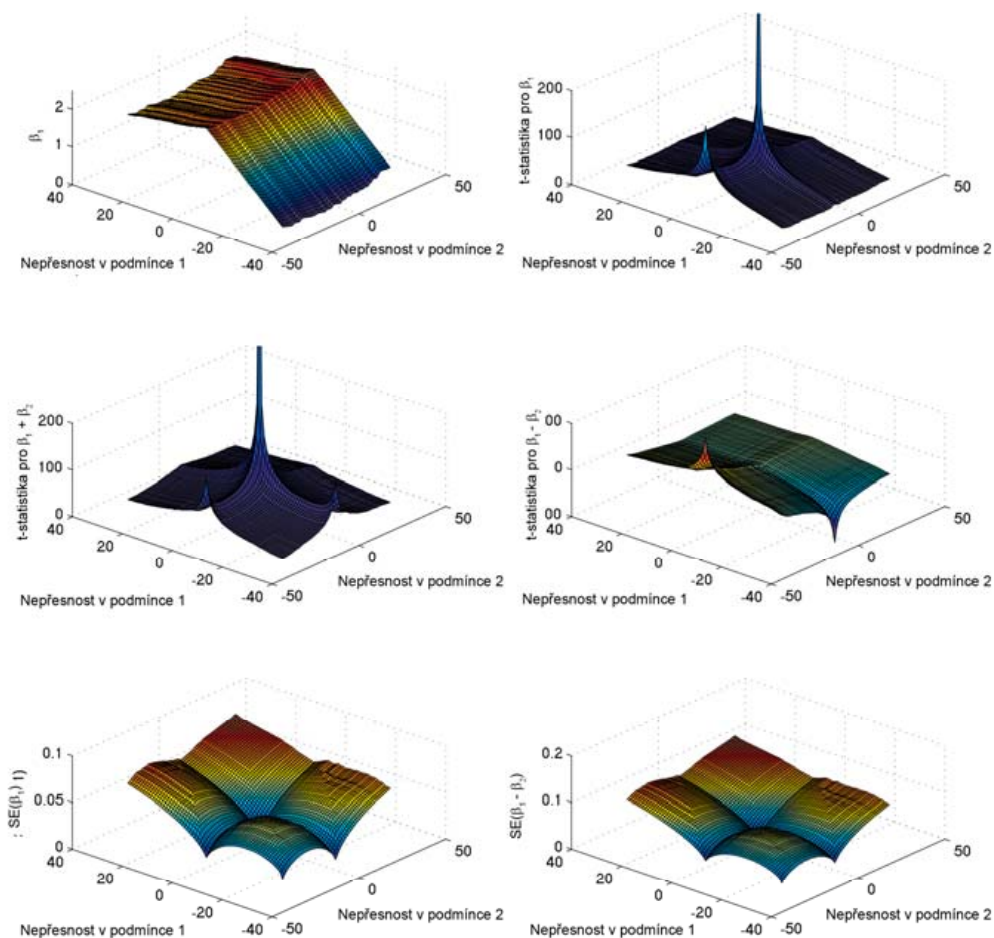
Obr. P1.19 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$.

Vlevo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: totéž pro efekt $\hat{\beta}_2$. Vlevo dole: totéž pro společný (průměrný) efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo dole: totéž pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



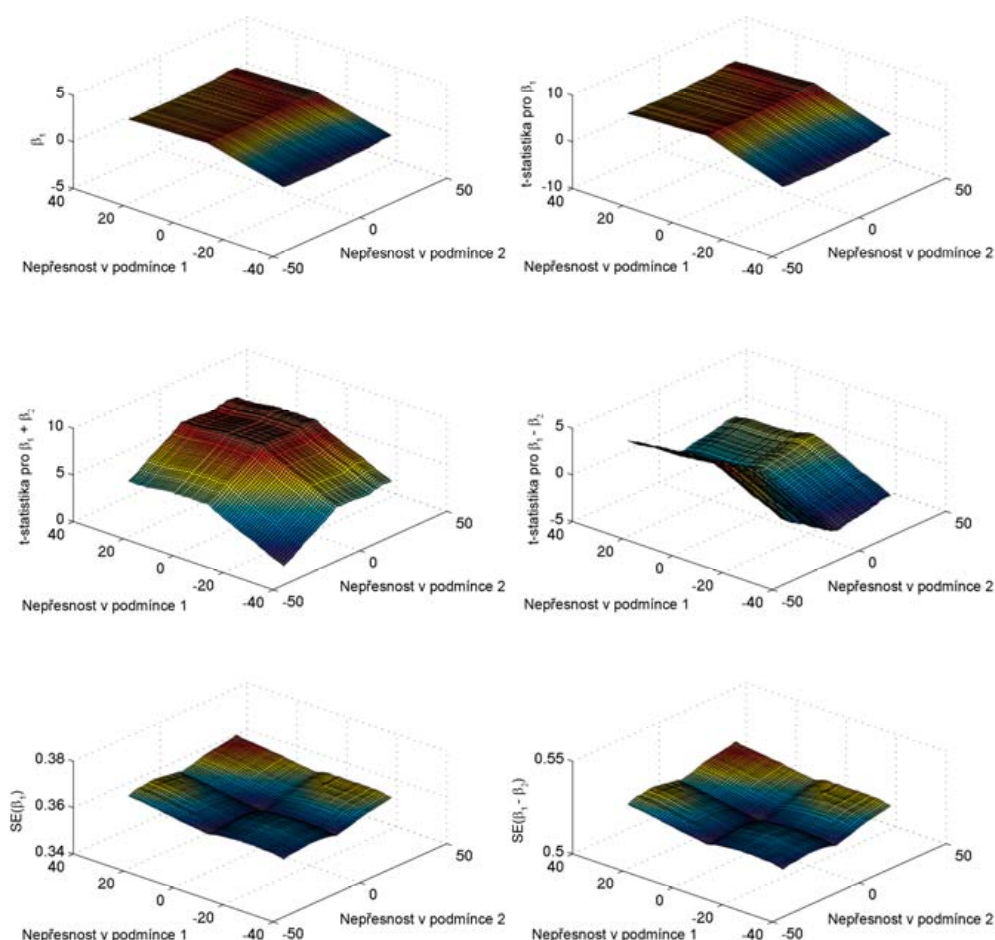
Obr. P1.20 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími nebo samovolně iniciovanými reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$.

Vlevo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: totéž pro efekt $\hat{\beta}_2$. Vlevo dole: totéž pro společný (průměrný) efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo dole: totéž pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

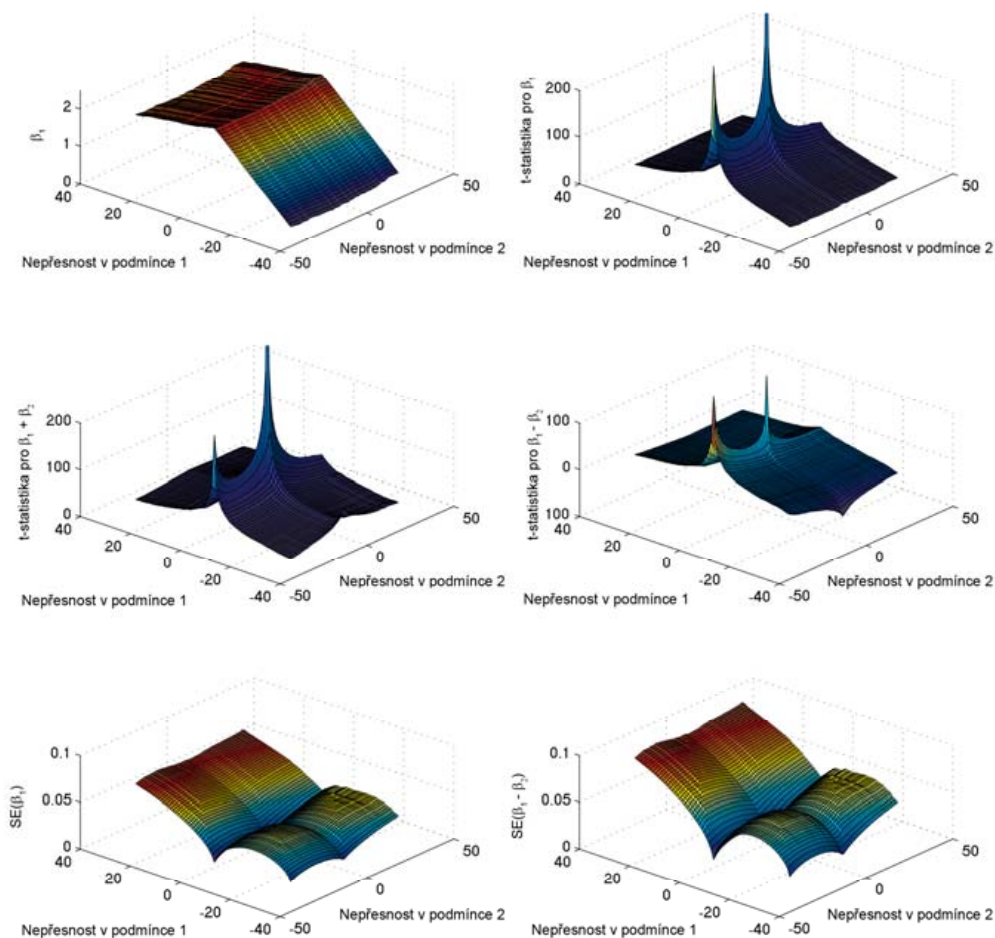


Obr. P1.21 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s=0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2 ; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$.

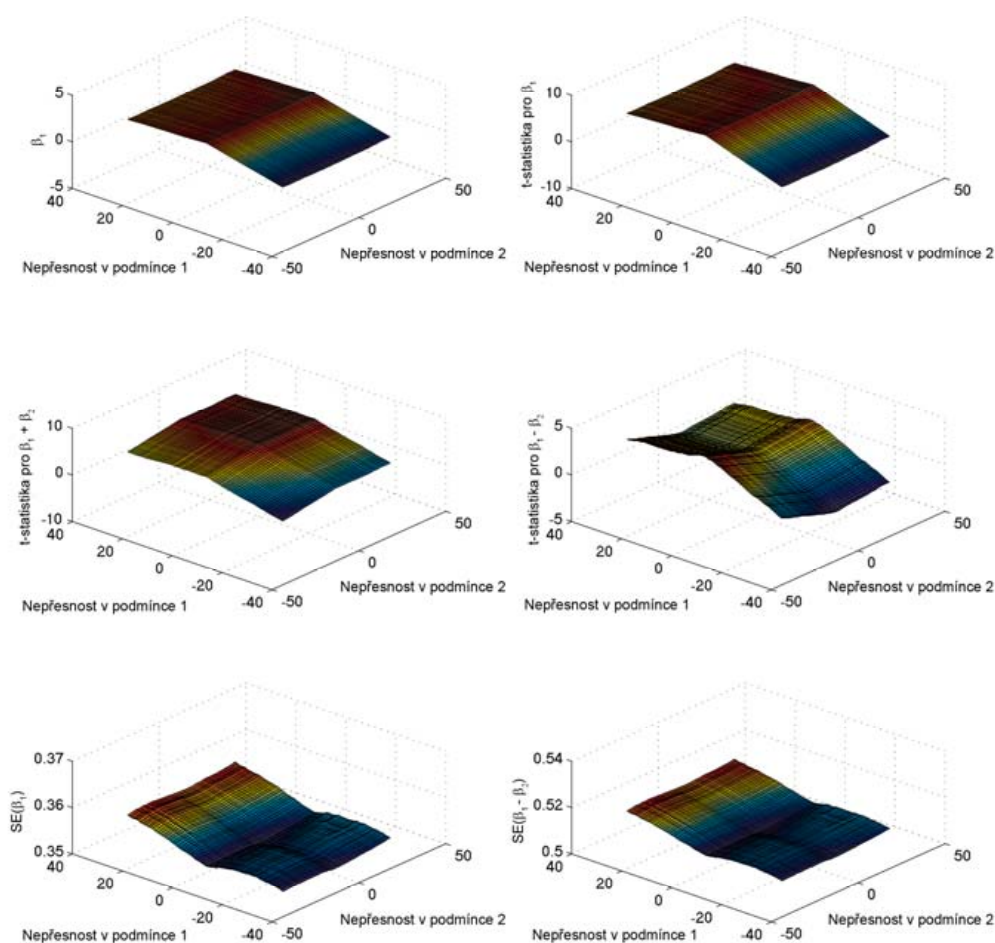
Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



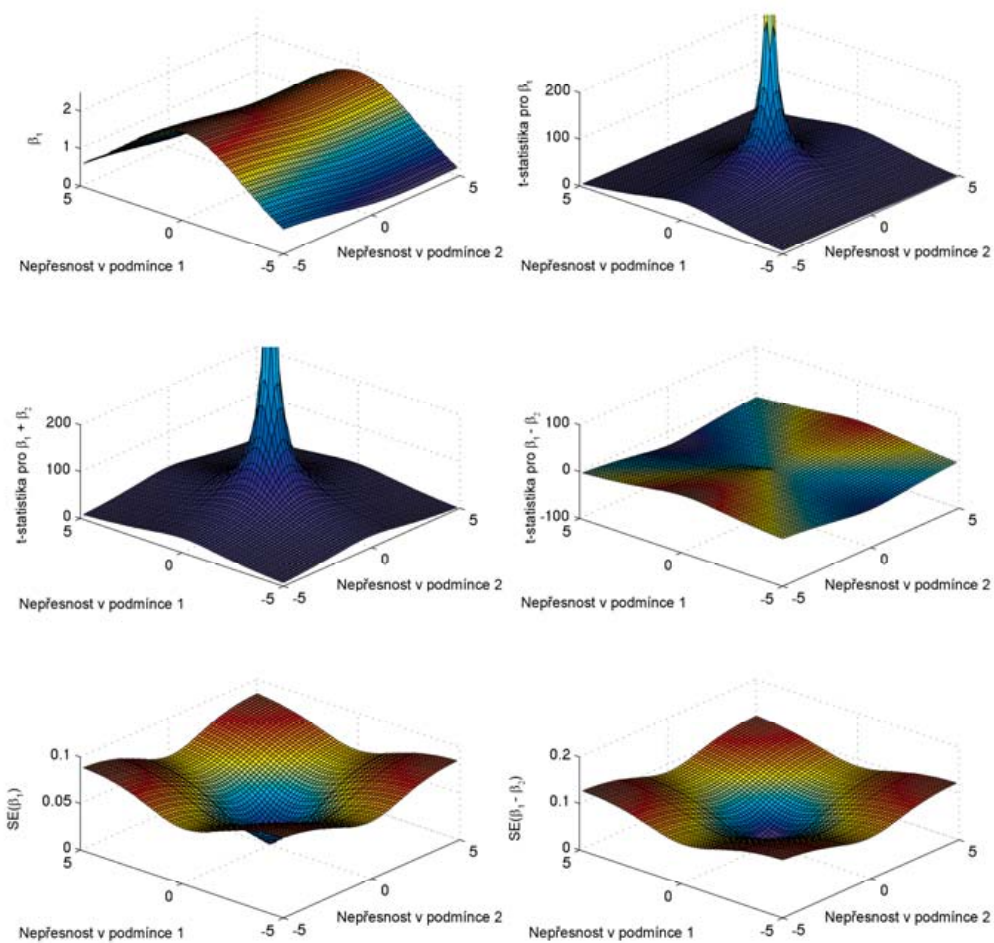
Obr. P1.22 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



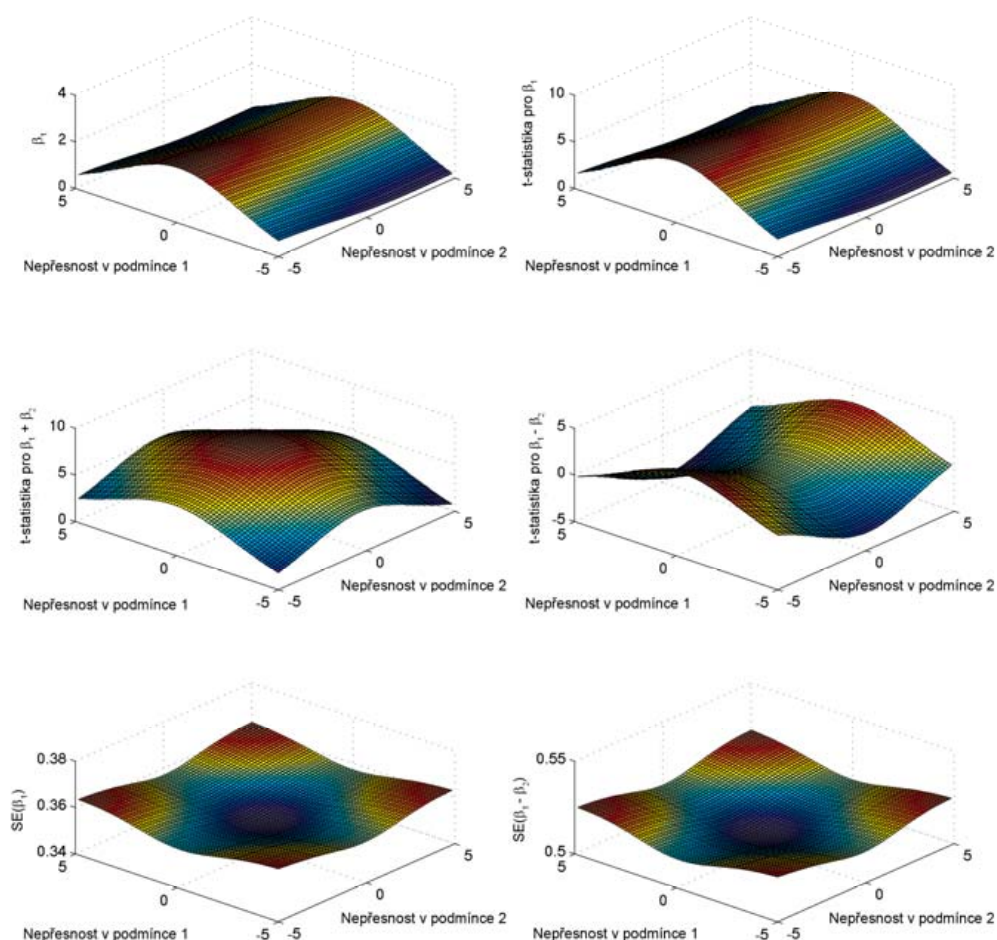
Obr. P1.23 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



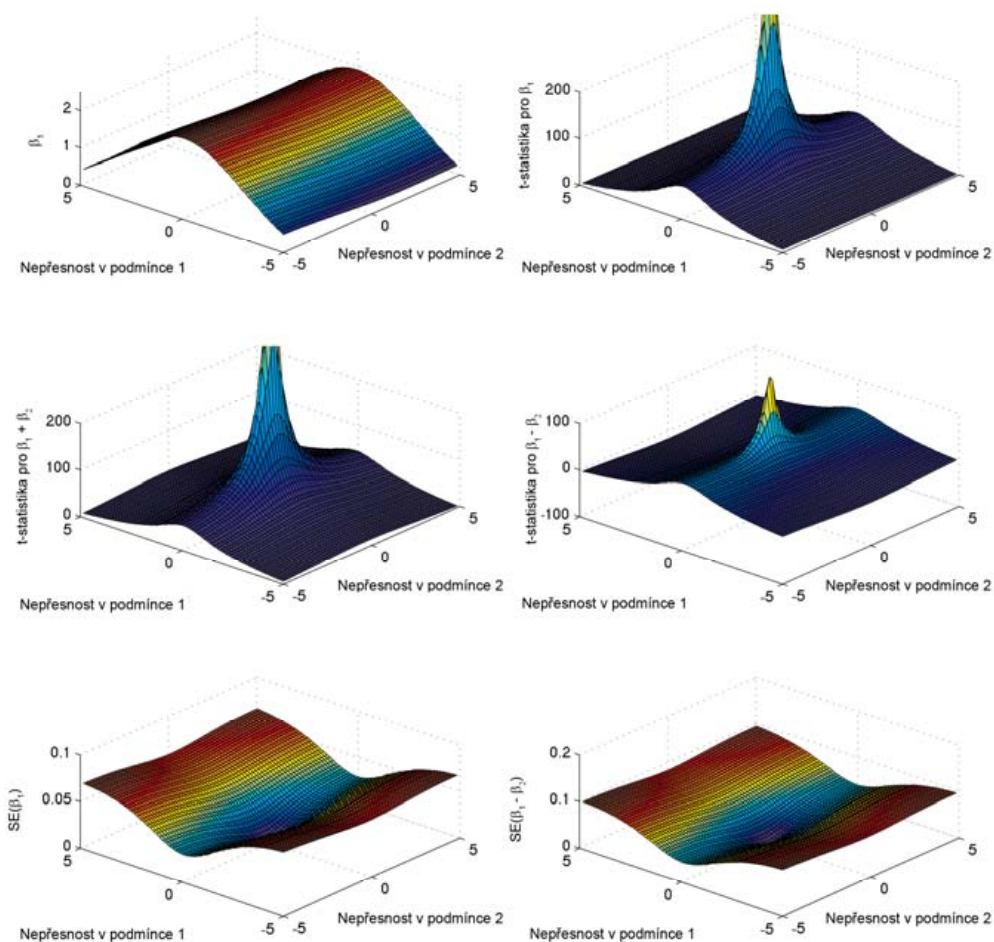
Obr. P1.24 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se chybějícími (záporné hodnoty os x a y) nebo samovolně iniciovanými (kladné hodnoty os x a y) reakcemi a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



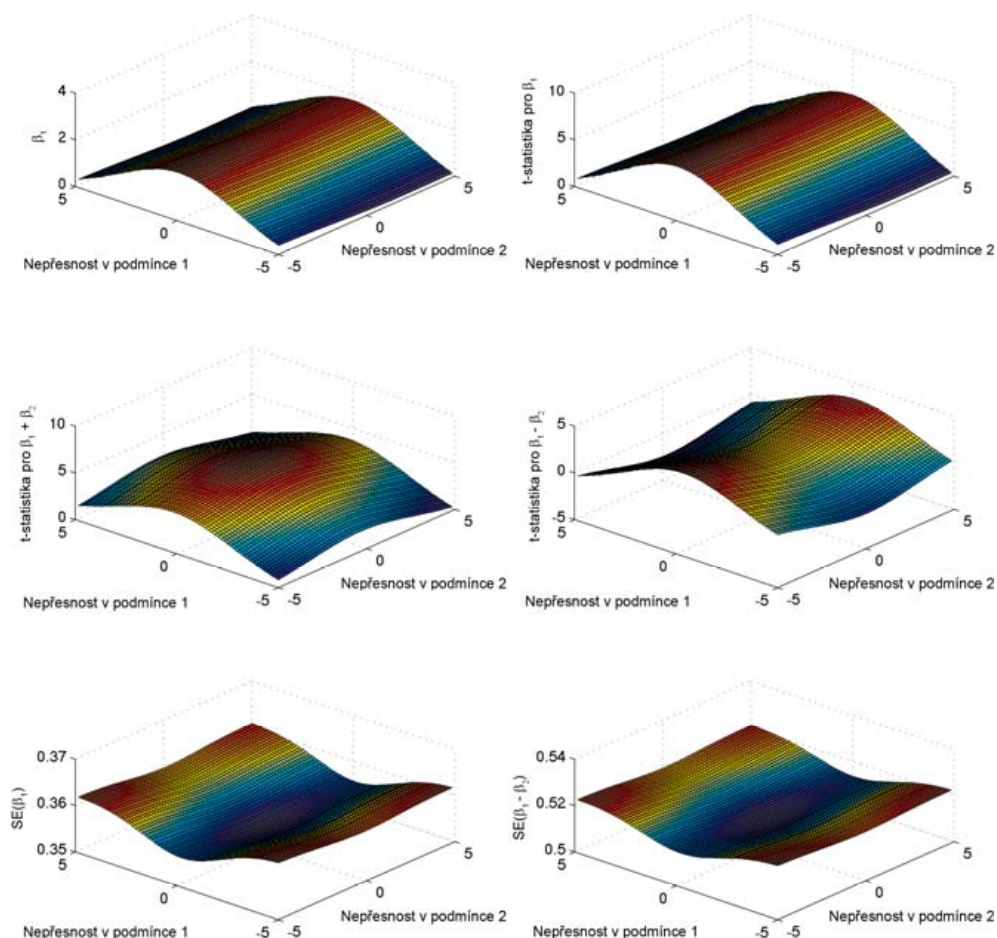
Obr. P1.25 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se časovým posunem všech reakcí daného typu a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



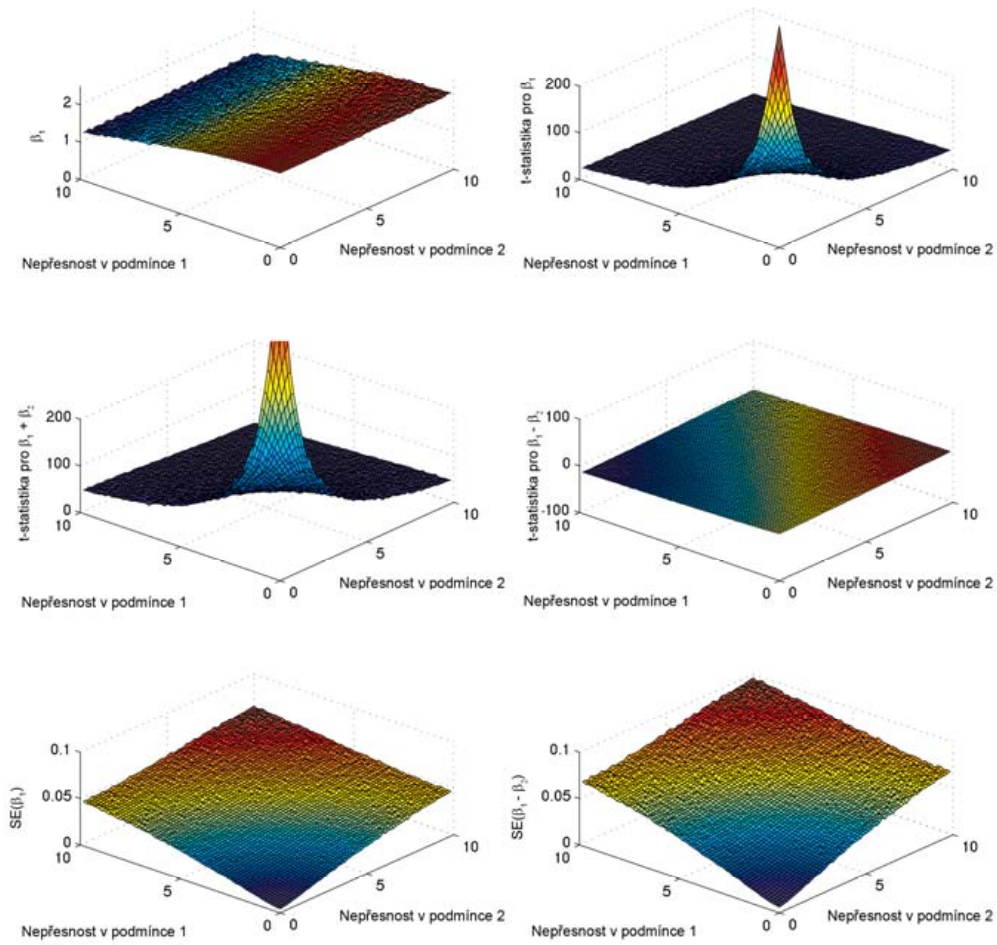
Obr. P1.26 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se časovým posunem všech reakcí daného typu a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



Obr. P1.27 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se časovým posunem všech reakcí daného typu a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

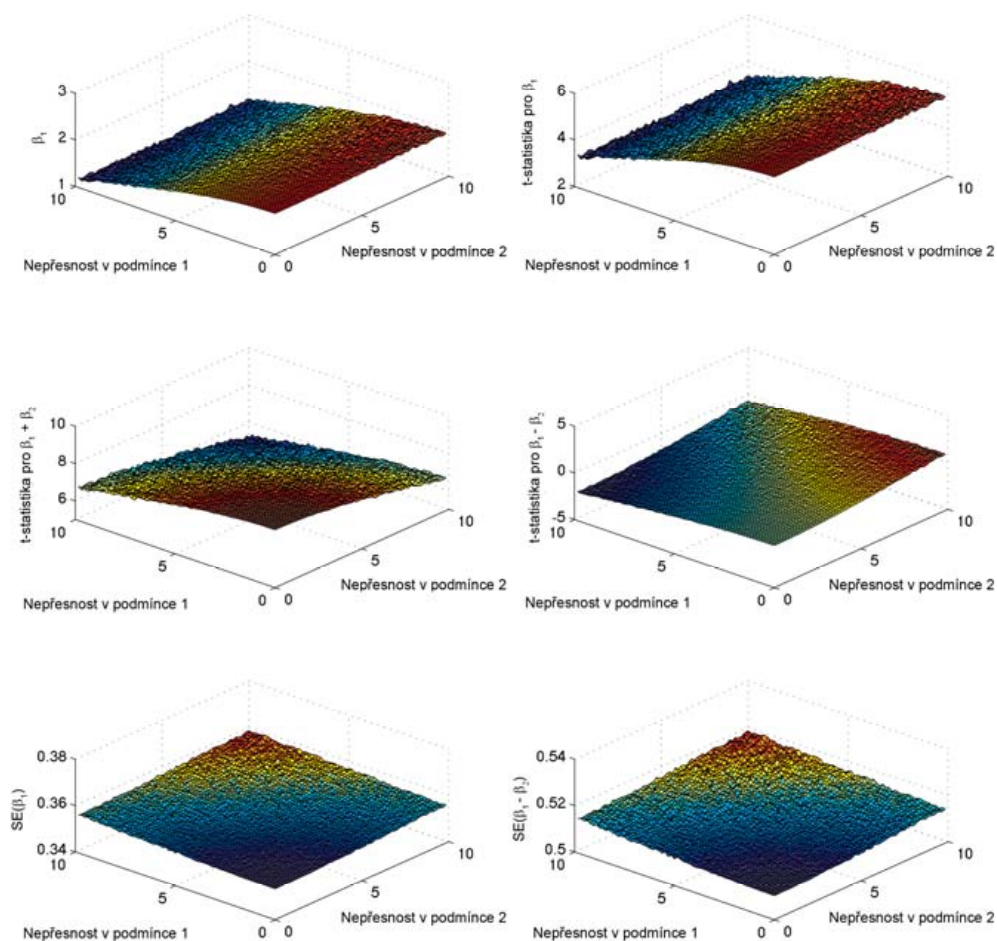


Obr. P1.28 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se časovým posunem všech reakcí daného typu a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_s = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

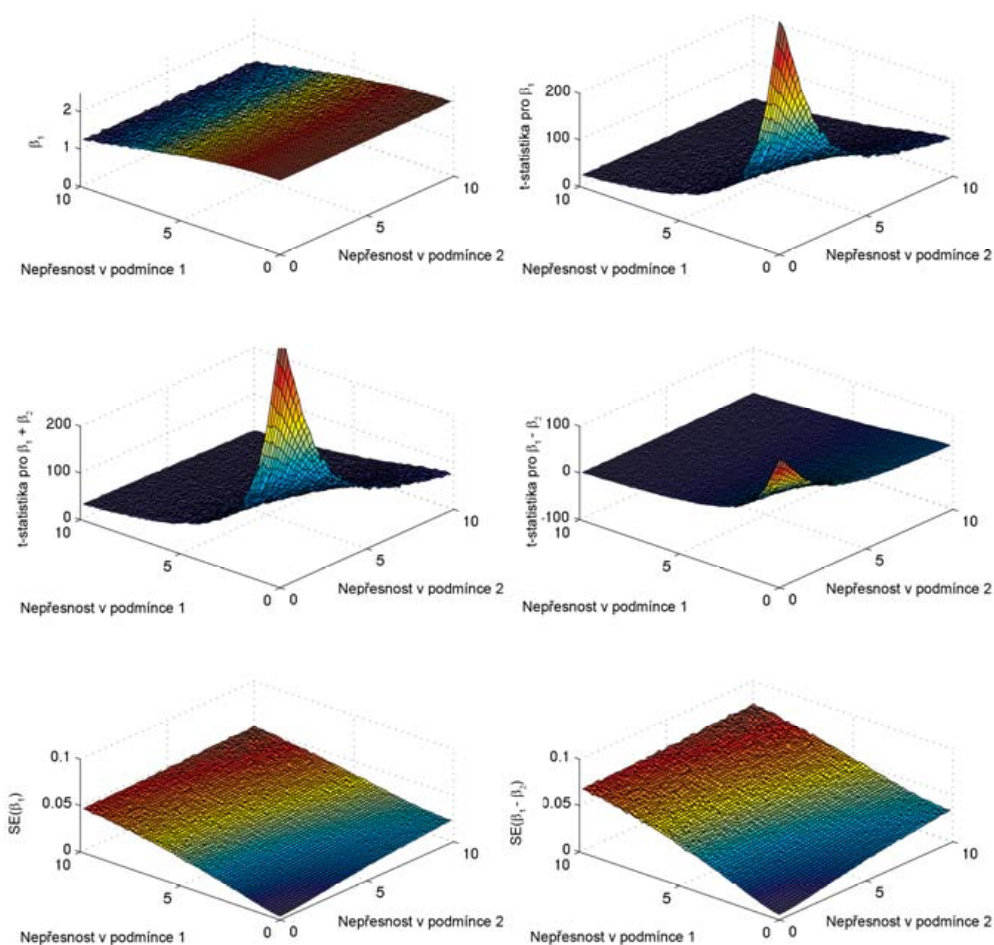


Obr. P1.29 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním nezávisle pro každou reakci a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$.

Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

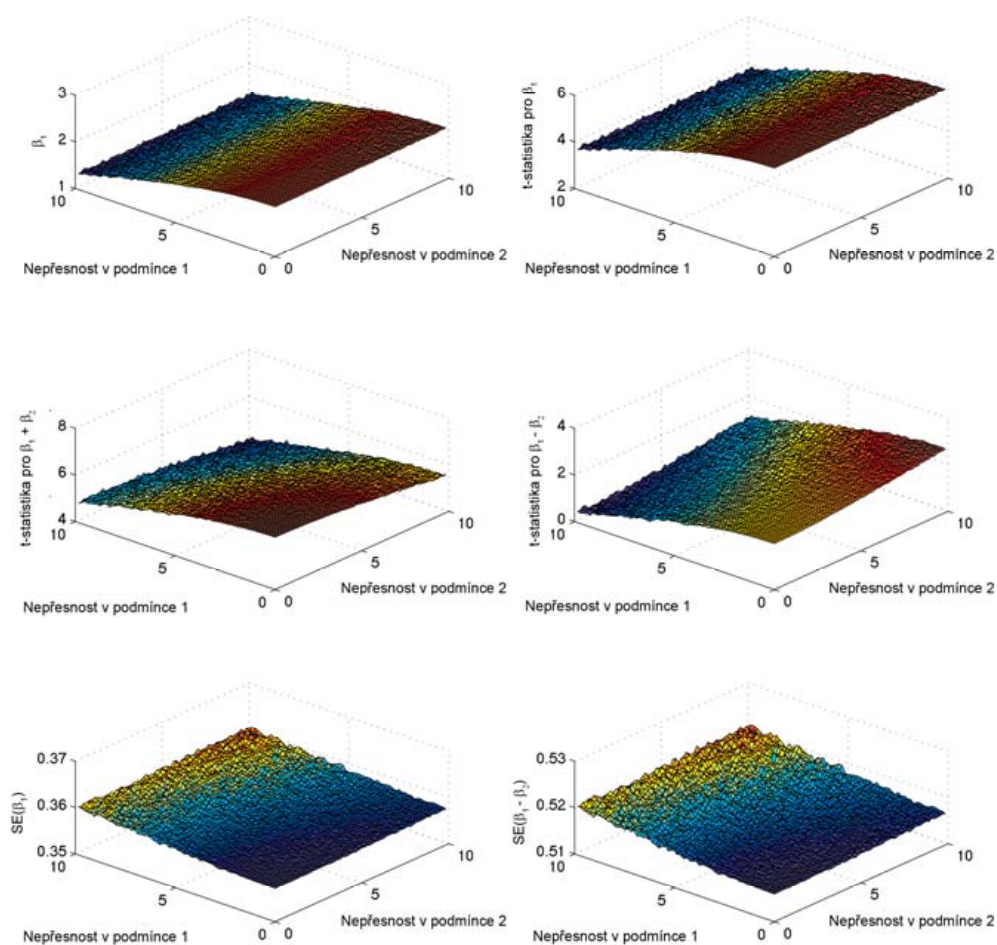


Obr. P1.30 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním nezávisle pro každou reakci a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 1$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$. Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.



Obr. P1.31 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním nezávisle pro každou reakci a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 1; 100]$.

Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

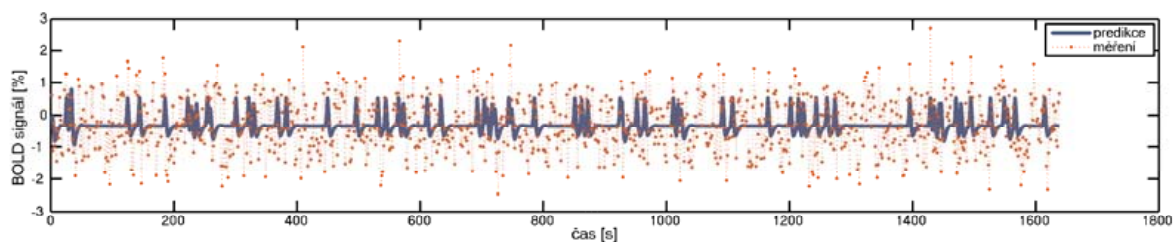


Obr. P1.32 Výsledky simulací pro nepřesnost projevující se náhodným zpožděním nezávisle pro každou reakci a event-related experiment. Simulace provedeny pro hladinu šumu $\sigma_S = 0,01$ a vektor $\mathbf{a} = [2; 2; 100]$.

Vlevo nahoře: graf závislosti efektu $\hat{\beta}_1$. Vpravo nahoře: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vlevo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro efekt $\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$. Vpravo uprostřed: graf závislosti t-statistiky pro rozdíl efektů $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$. Vlevo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1$. Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu pro efekt $\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$.

P1.3. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 1

Pro ověření závěrů získaných s využitím syntetických dat jsem se snažil využít reálná data. Jelikož jsem nenalezl přímý způsob plnohodnotného ověření zkoumaných nepřesností v reálně naměřených datech, bylo nutné použít metodiku s co nejlepším přiblížením se čistě reálným datům. K tomuto účelu jsem zvolil dva rozdílné přístupy. První využíval naměřená data z event-related experimentu [1] realizovaného v brněnském neurovizuálním týmu na LF MU. Stejným experimentem byly inspirovány také syntetické simulace (viz. příloha P1.1). Experiment sestával z 1024 skenů získaných s periodou 1,6 s. V experimentu se vyskytovaly dva typy podnětů. Jeden z nich (tzv. terčové podněty) se ovšem objevuje jen velmi vzácně. V celém experimentu je těchto stimulů jen 64. Úkolem vyšetřované osoby je rozpoznat výskyt tohoto podnětu a v duchu počítat celkový počet výskytů. Takto máme určitou kontrolu, zda vyšetřovaná osoba odhalila všechny terčové podněty. Všechny osoby zařazené do studie (celkem 20 zdravých dobrovolníků) zaregistrovaly buď všech 64 terčových podnětů nebo měly jednu chybu a zaregistrovali 63 podnětů. Zbylých 960 stimulů v experimentu jsou tzv. frekventní podněty. V takto uspořádaném experimentu vytvářejí frekventní podněty určitý ustálený (srovnávací) stav a my můžeme sledovat změny při výskytu terčového podnětu. Experiment je tedy možné považovat za rovnocenný experimentům s jedním sledovaným typem stimulů a klidovým srovnávacím stavem – je tedy možné modelovat pouze odezvy na terčové podněty. Takový přístup byl zvolen i pro účely této disertační práce. Na obrázku P1.5 je ukázka predikovaného průběhu signálu a naměřeného signálu jedné osoby v lokálním maximu jedné z aktivovaných oblastí.

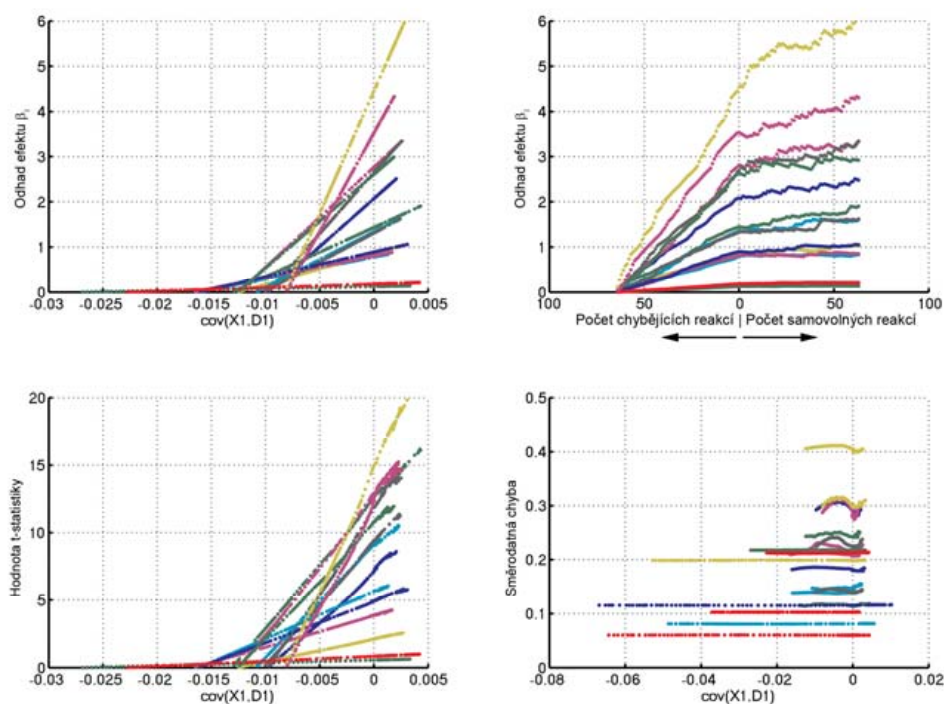


Obr. P1.33 Ukázka naměřených dat a predikovaného průběhu signálu v jednom voxelu z aktivované oblasti vybrané osoby při realizaci oddball experimentu.

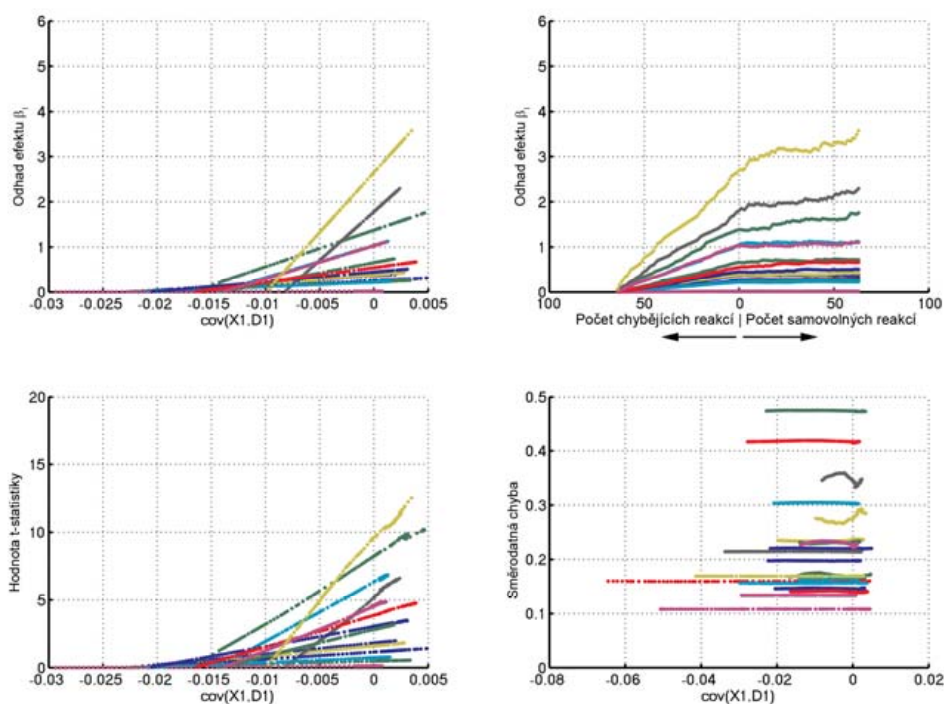
Pomocí reálných dat jsem ověřoval již jen dva typy nepřesností a to chybějící nebo samovolně iniciované reakce a časový posun reakcí. Pro vlastní ověření projevu nepřesností jsem v tomto případě využil následující přístup: U dvaceti osob z vybrané studie bylo identifikováno pět aktivovaných oblastí. Z neaktivnějšího voxelu v těchto oblastech byl vždy získán časový průběh naměřených dat a na základě znalostí okamžiků terčových stimulů byla identifikována skutečná hemodynamická odezva (hrf). Pro zkoumání vlivu nepřesnosti typu chybějících a samovolně iniciovaných reakcí byly vždy odečítány hrf v okamžicích stimulace nebo přičítány hrf do míst, kde se stimulace nevyskytovala. Pro sledování vlivu časového posunu (zde sledován pouze současný stejnoměrný posun všech reakcí) byl časový průběh signálu posunován po jednotlivých časových vzorcích (skenech). Matice \mathbf{X} zůstávala konstantní. U obou typů nepřesností bylo takto simulováno 128 stupňů nepřesnosti (od 64 chybějících do 64 samovolně iniciovaných reakcí; posun od -64 do +64 vzorků).

Nevýhodou použitého přístupu je předpokládaná linearita a časová invariantnost hemodynamického systému, což nemusí být pravda. Výhodou je reálný charakter šumu a identifikovaný průběh hrf využitý pro simulaci nepřesností typu chybějících či samovolných reakcí. V případě nepřesností typu časového posunu je nevýhodou zejména špatné časové rozlišení.

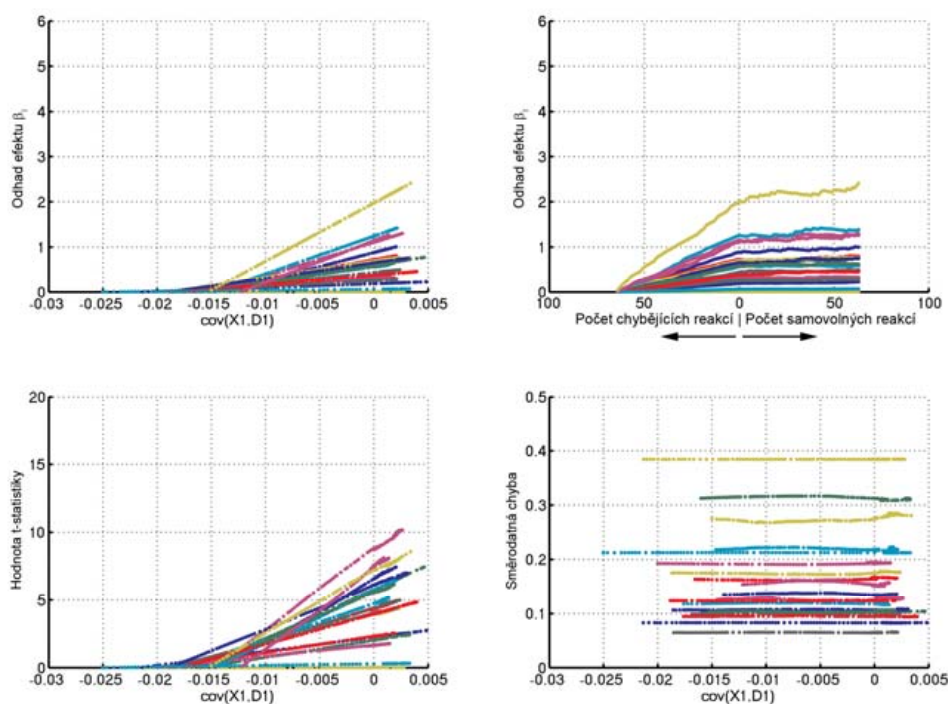
P1.3.1. Výsledky



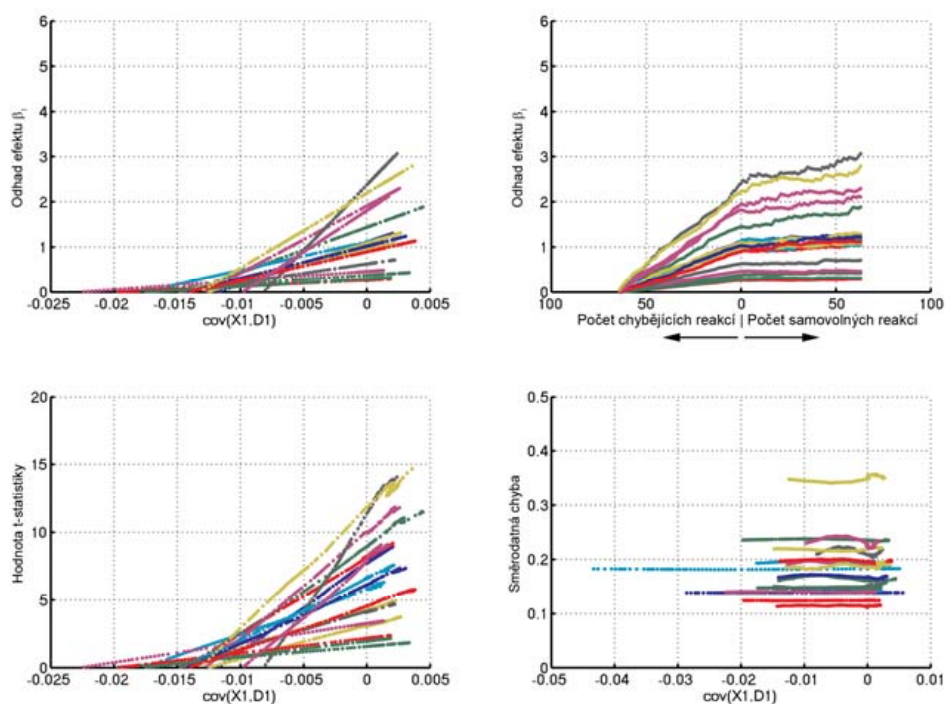
Obr. P1.34 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 1 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



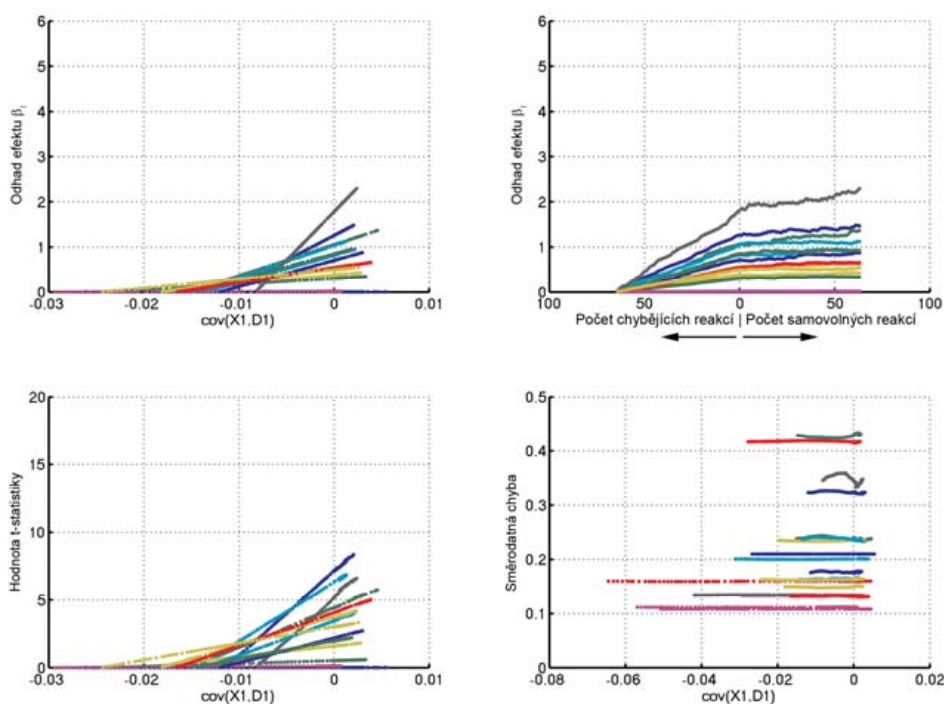
Obr. P1.35 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 2 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



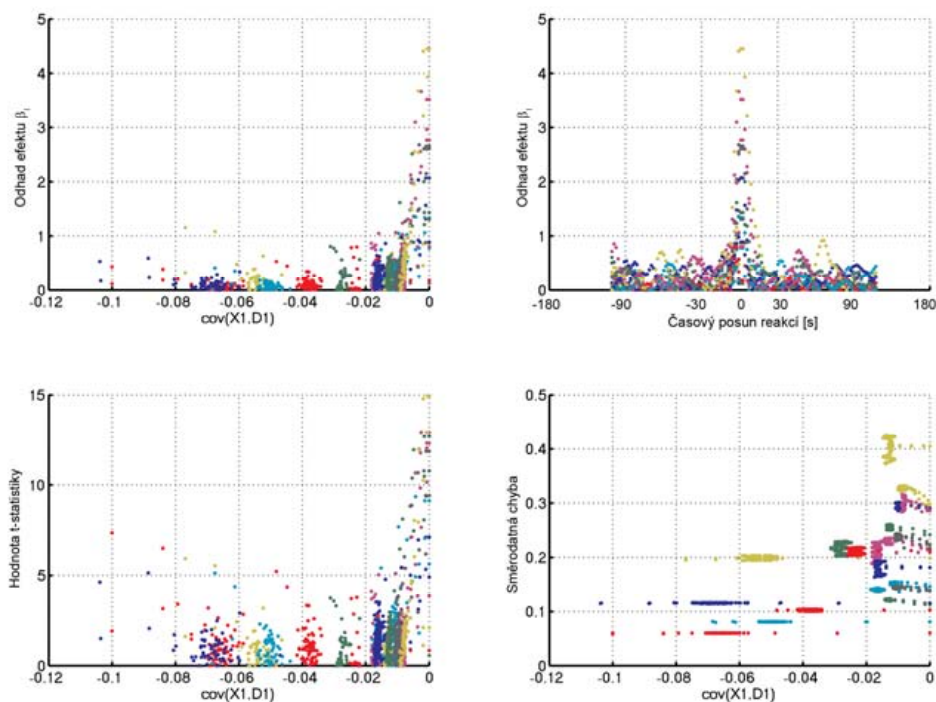
Obr. P1.36 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 3 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



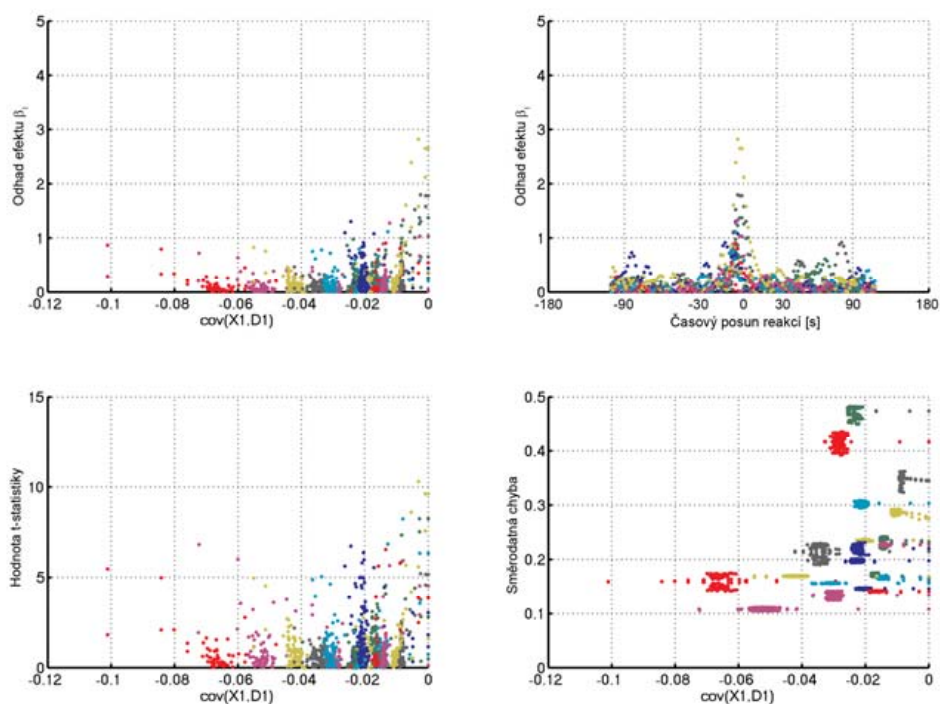
Obr. P1.37 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 4 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



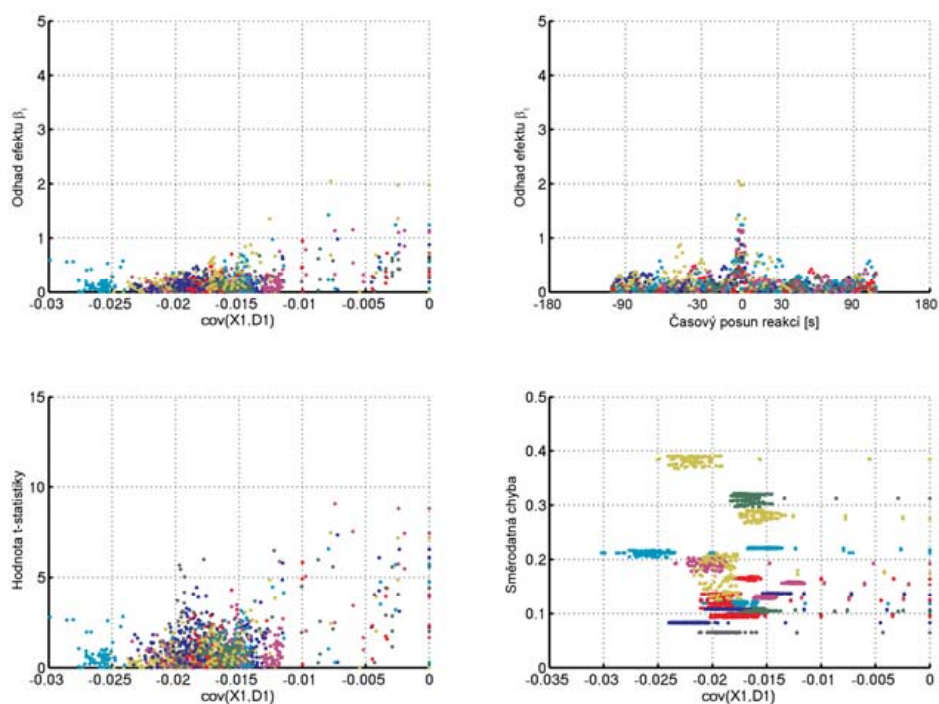
Obr. P1.38 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících či samovolně iniciovaných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 5 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících nebo samovolně iniciovaných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



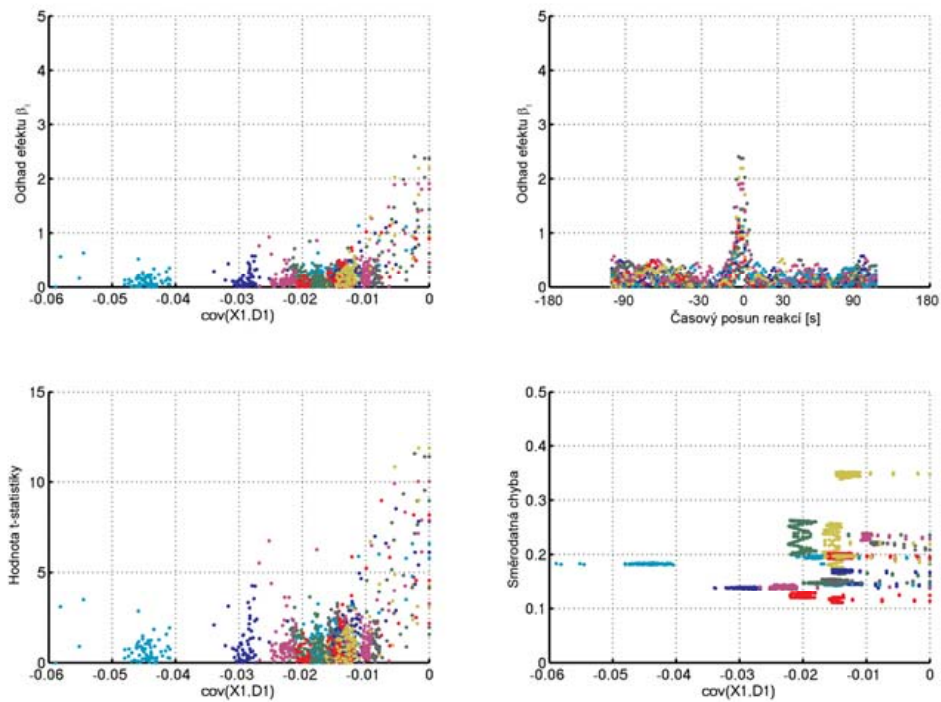
Obr. P1.39 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 1 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



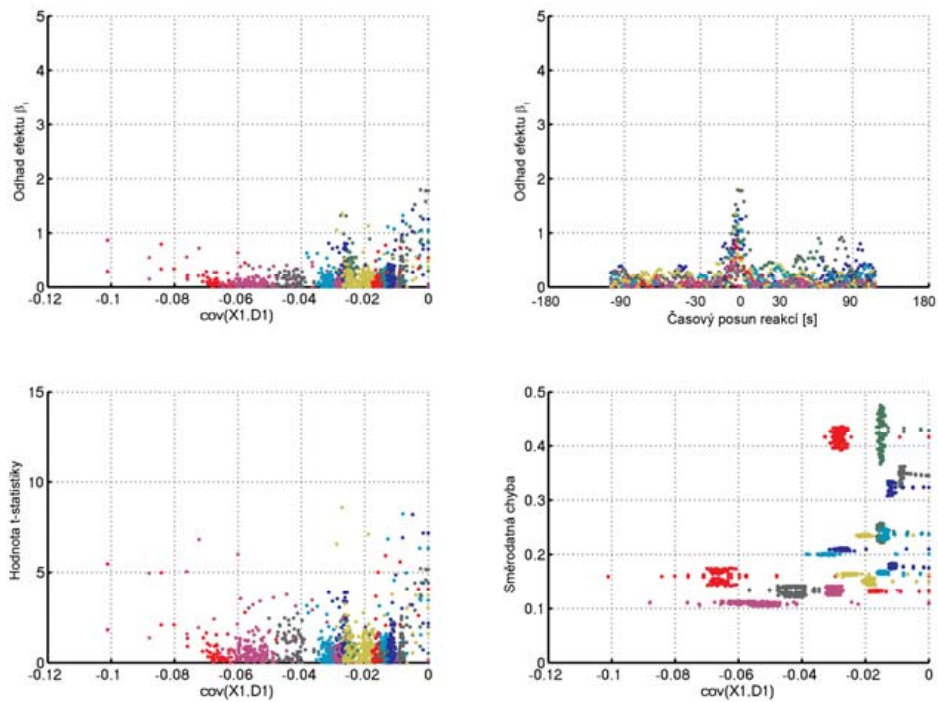
Obr. P1.40 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 2 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.41 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 3 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.42 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 4 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



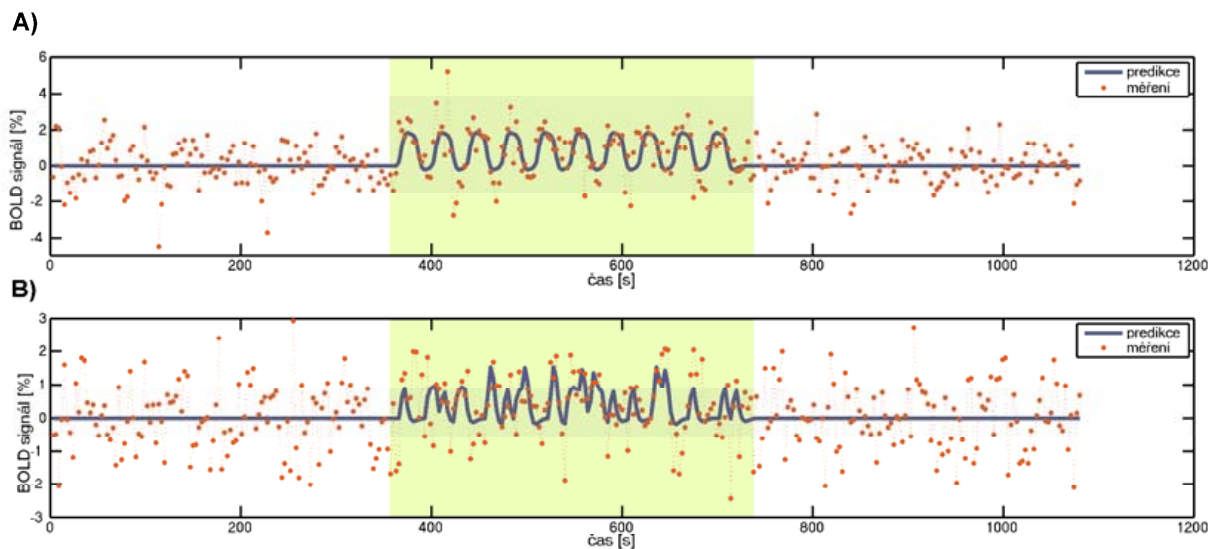
Obr. P1.43 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro naměřená data z oblasti č. 5 a 20 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

P1.4. Ověření vlivu nepřesnosti pomocí reálných dat – varianta 2

Druhý způsob ověření výsledků za pomoci reálných dat se v některých ohledech více přibližuje plně reálným datům, avšak za cenu jiných nevýhod, které budou následně zmíněny. Pro tento způsob byla sestavena bloková a „event-related“ varianta experimentu uspořádaného v konfiguraci AAAABBBBAAAA, kde A označuje klidový úsek (tzv. null data), tedy úsek v němž vyšetřovaná osoba nikterak cíleně nereaguje, snaží se v klidu ležet a relaxovat. Úseky B označují takové části experimentu, v nichž se objevuje cílená experimentální stimulace ve vhodné kombinaci s klidovými bloky/stimuly jako v běžném experimentu. Celkově tedy úsek BBBB tvoří klasickou experimentální část, která je rozšířena o klidové části AAAA. Takovéto experimentální uspořádání nám umožní zpracovávat naměřená data pomocí plovoucího okna a zaměřit se pouze na část naměřeného časového průběhu, např. AABB, ABBB, BBBB atd. Získáme tedy různé kombinace části v níž se objevují reakce na stimulaci a části obsahující pouze šum.

Úkolem vyšetřované osoby v popisovaném experimentu bylo vždy vymyslet asociaci na zobrazené slovo. Aktivní stimulace byla umístěna v prostřední části experimentu (označená výše jako BBBB) v délce 120 skenů. Okrajové klidové části sestávaly také ze 120 skenů. Celkem bylo naměřeno 360 skenů s akviziční periodou 3 s. V event-related variantě v ní bylo náhodně rozmístěno 32 stimulů. V blokové variantě obsahovala 10 aktivních bloků po 6 skenech (na každý sken jeden stimulační podnět) a 10 klidových bloků – celkem tedy 64 stimulů. Blokovaný experiment byl naměřen u šesti zdravých dobrovolníků, „event-related“ varianta u pěti. Ze zpracovaných dat byly identifikovány 3 nejvýznamnější aktivní oblasti a z každé z nich byl získán časový průběh signálu.

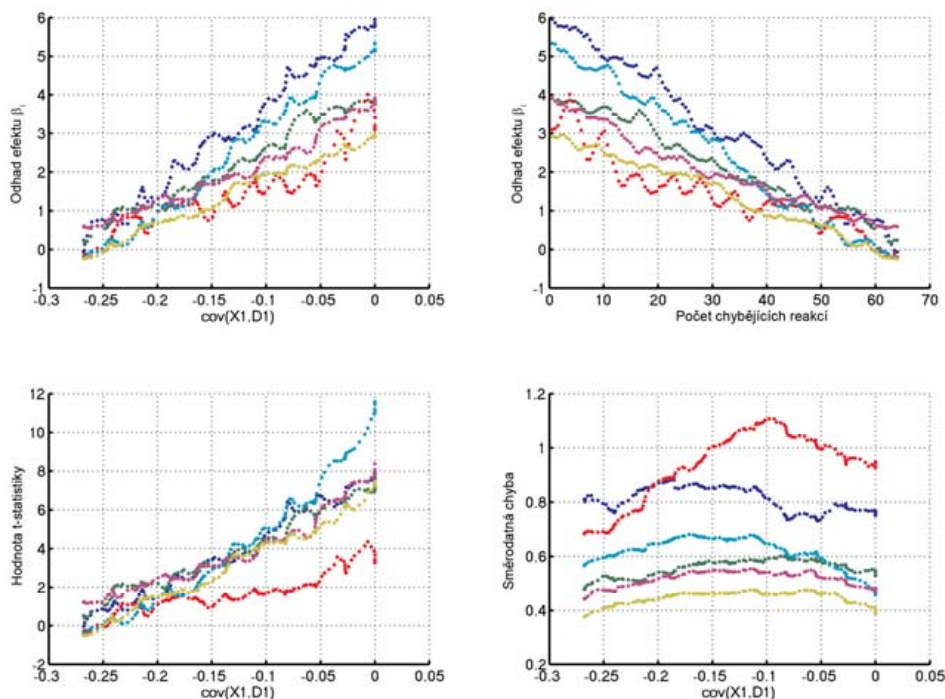
Při vlastní simulaci byl v případě časového posunu využit obdobný přístup jako v kapitole P1.3, tedy posun naměřených dat (okno o délce 120 vzorků) po jednotlivých vzorcích a konstantní matice \mathbf{X} . V případě chybějících reakcí (samovolně iniciované zde nebylo možno bez zásahu do měřených dat sledovat) bylo prováděno opět zpracování signálu z plovoucího okna o délce 120 vzorků. Matice \mathbf{X} zde ale nebyla konstantní. Vždy obsahovala průběh modelující stejné množství reakcí jako v případě přesného zpracování, avšak umístěný tak, aby se shodoval v té části okna, která využívala data s realizovanou stimulací. Zbylá část predikovaných reakcí odpovídala části signálu obsahující šum (null data). Ukázka experimentu a naměřeného signálu pro blokovou i event-related variantu je na obrázku P1.6. Na obrázku je též znázorněno plovoucí okno v pozici shodujícího se modelu a naměřených dat.



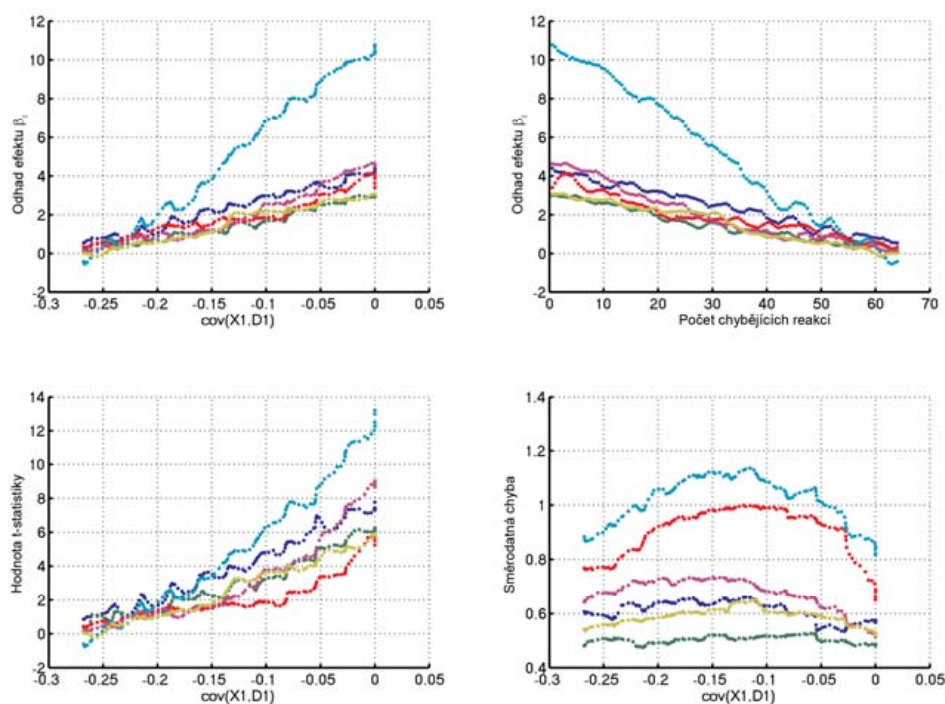
Obr. P1.44 Ukázka predikovaného a naměřeného průběhu signálu pro A) blokovu a B) event-related variantu experimentu k sledování vlivu nepřesností. Podbarvením je vyznačeno plovoucí okno v pozici shodujícího se modelu se skutečnou reakcí.

Výhodou toho přístupu pro sledování vlivu nepřesností je výpočet vycházející jen z reálných dat. Nevýhodou je ale různá míra a charakter šumu v závislosti na posunu časového okna. Výsledky tak mohou být ovlivněny mimo cílených změn v množství a pozici reakcí i možnými výraznějšími projevy v charakteru měřeného šumu.

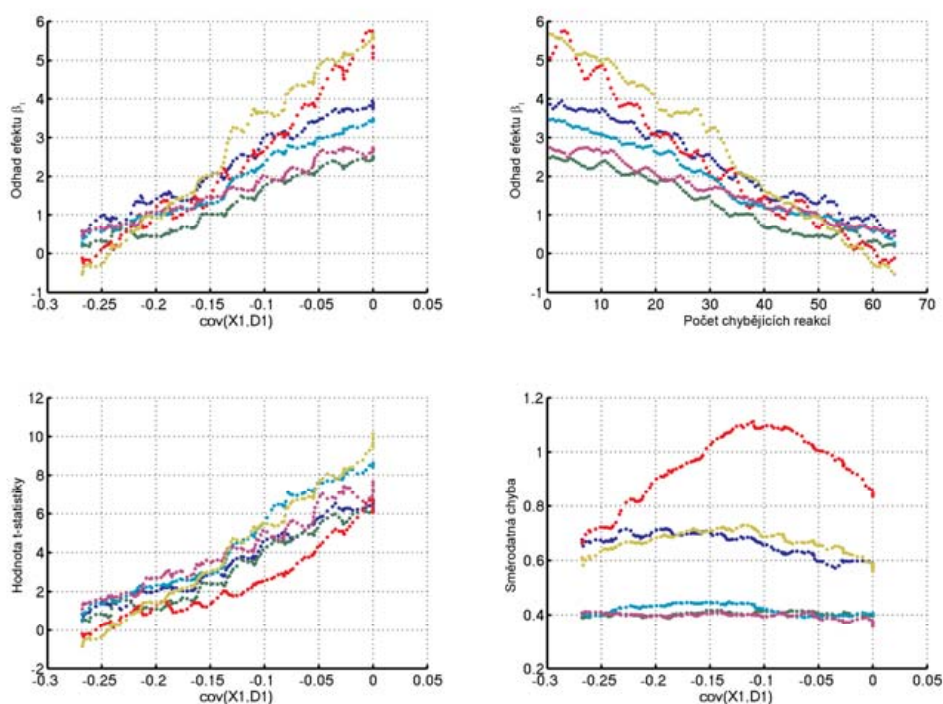
P1.4.1. Výsledky



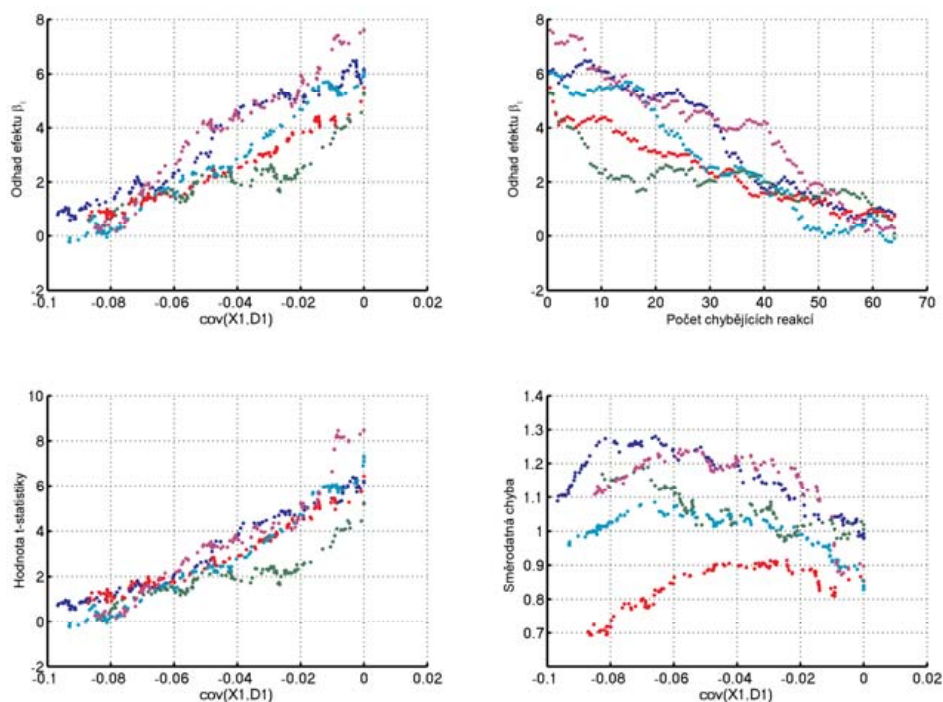
Obr. P1.45 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 1 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



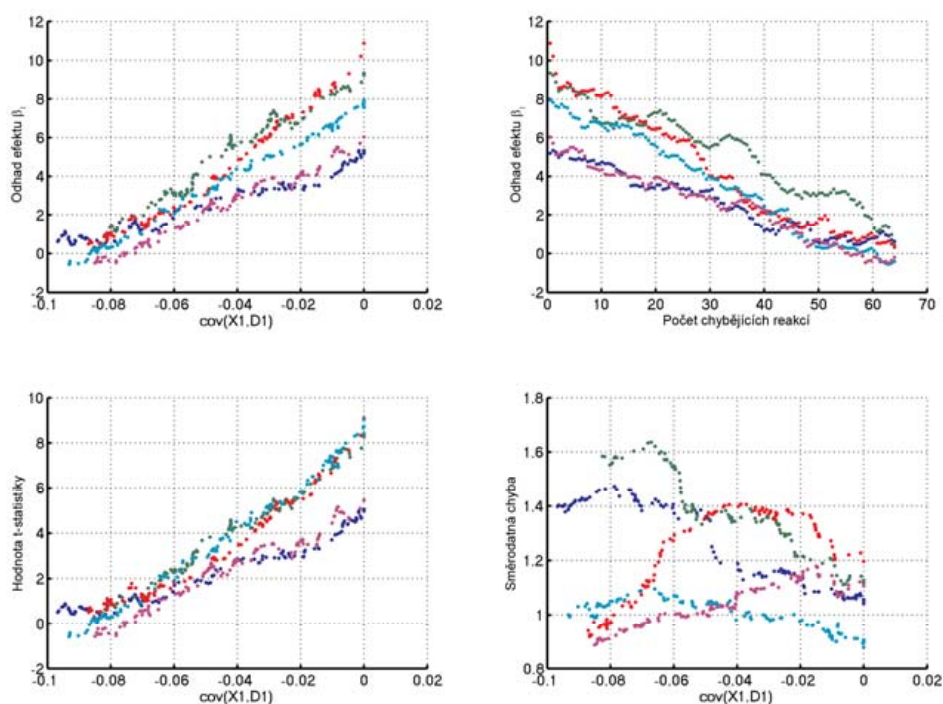
Obr. P1.46 Výsledky simulací nepřesností typu chybných reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 2 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybných reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



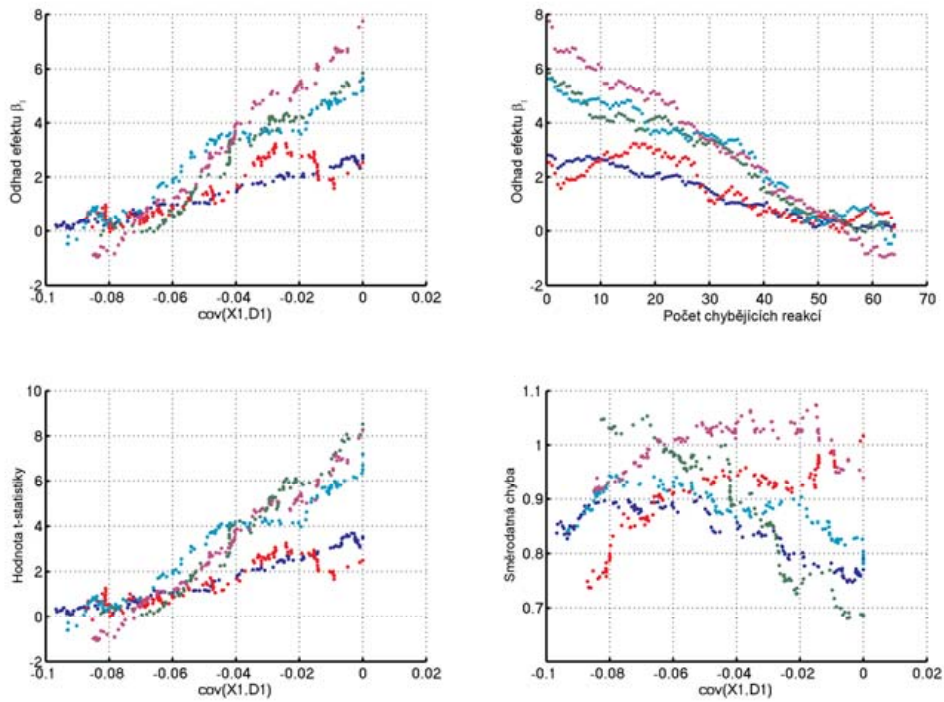
Obr. P1.47 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 3 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



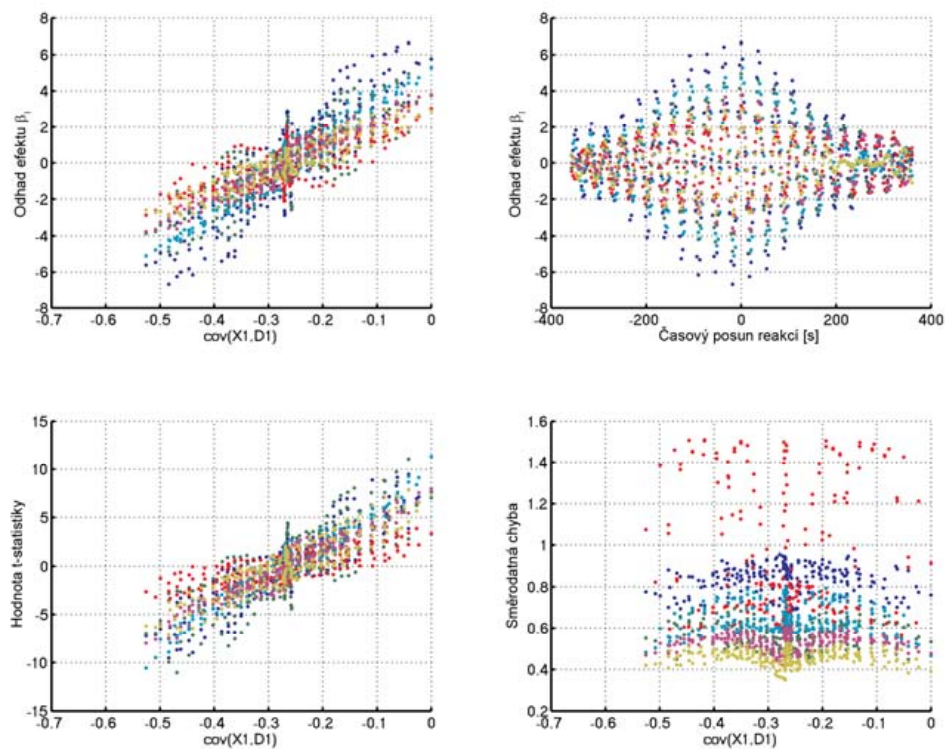
Obr. P1.48 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 1 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



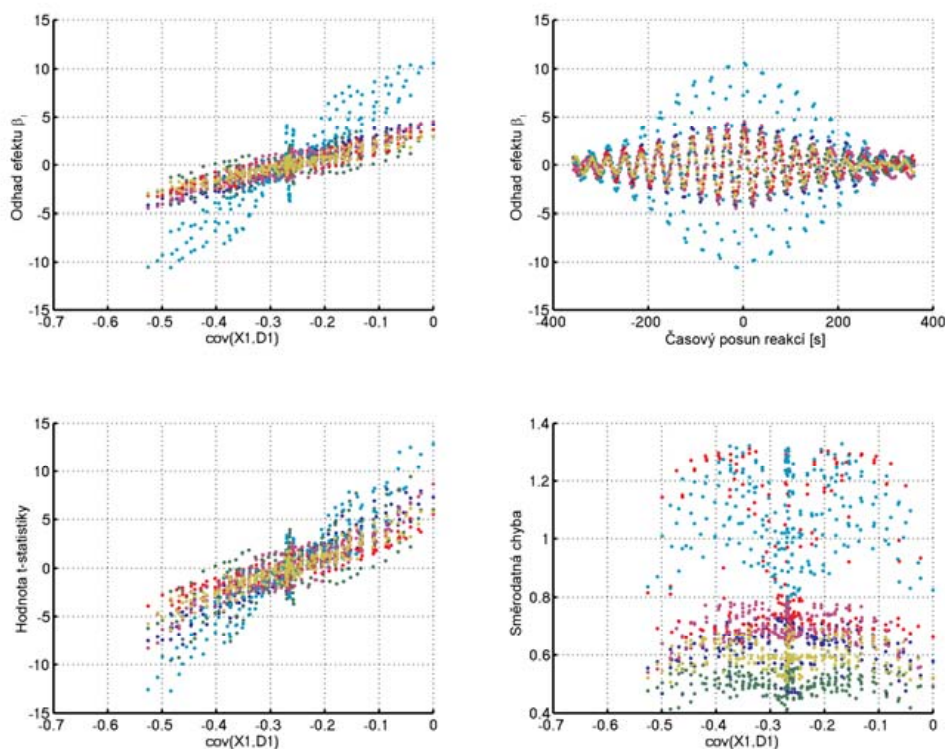
Obr. P1.49 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 2 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



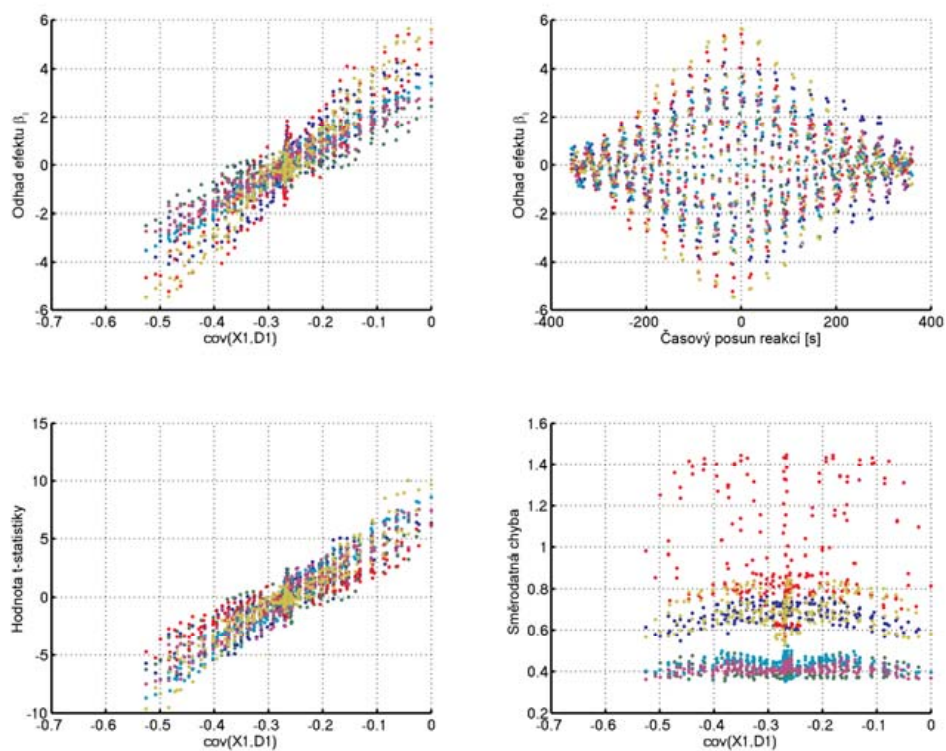
Obr. P1.50 Výsledky simulací nepřesností typu chybějících reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 3 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na počtu chybějících reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



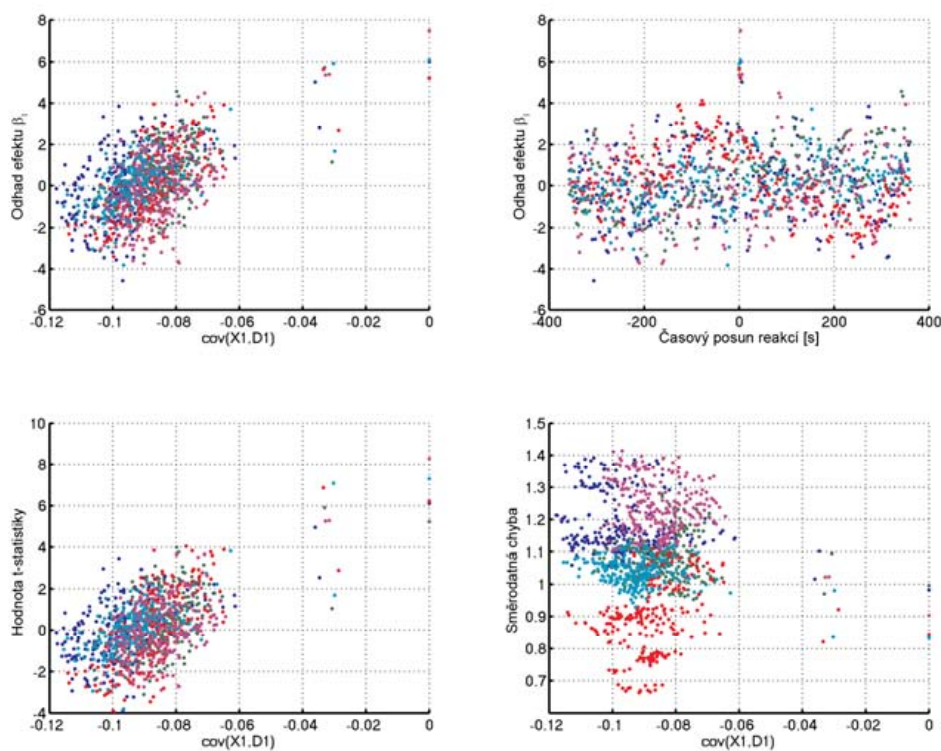
Obr. P1.51 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 1 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



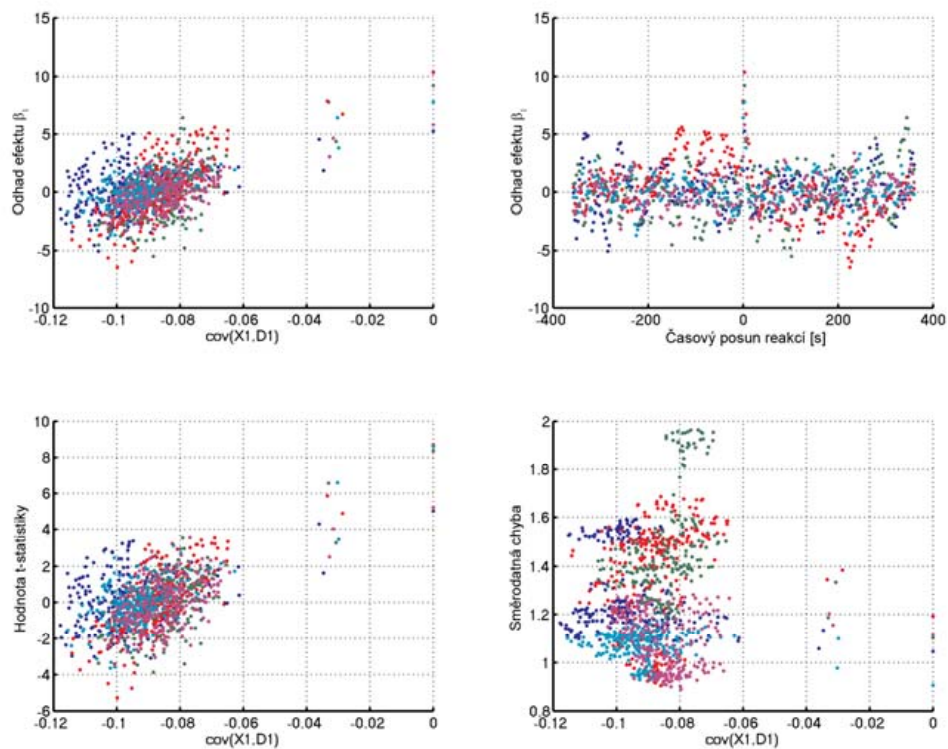
Obr. P1.52 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 2 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



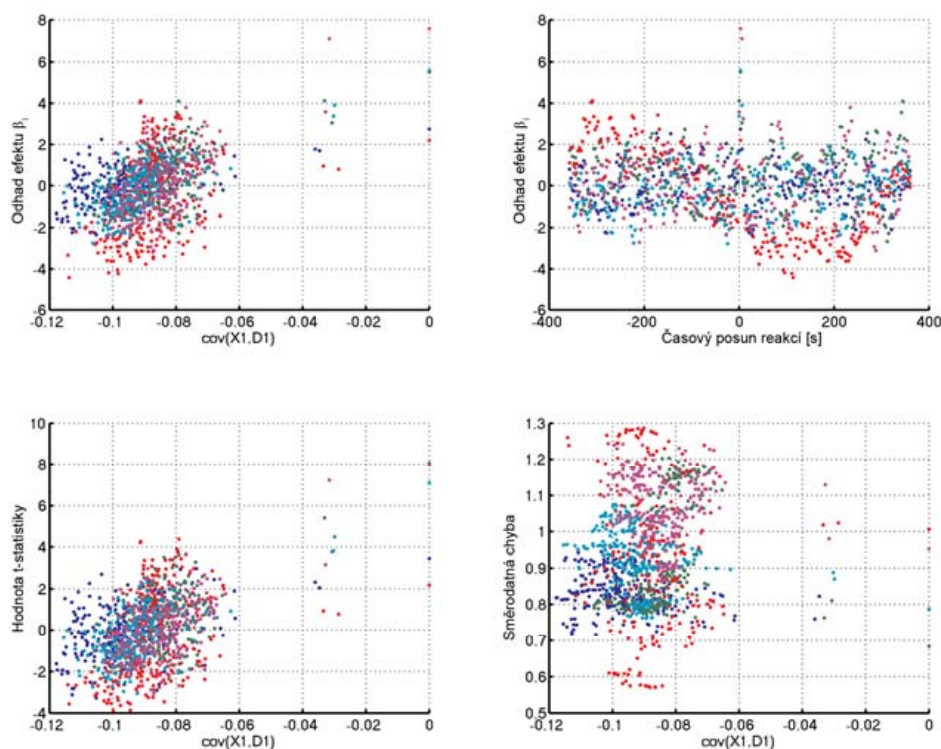
Obr. P1.53 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro blokový experiment a naměřená data z oblasti č. 3 a 6 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.54 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 1 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.55 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 2 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.



Obr. P1.56 Výsledky simulací nepřesností typu časového posunu reakcí s využitím reálných dat. Zobrazeny výsledky pro event-related experiment a naměřená data z oblasti č. 3 a 5 osob (různé barvy). Vlevo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo nahoře: graf závislosti odhadu váhy $\hat{\beta}_1$ na časovém posunu reakcí. Vlevo dole: graf závislosti t-statistiky na kovarianci mezi vektory \mathbf{X}_1 a \mathbf{D}_1 . Vpravo dole: graf závislosti směrodatné chyby odhadu $\hat{\beta}_1$.

P1.5. Další ověření pomocí reálných experimentů

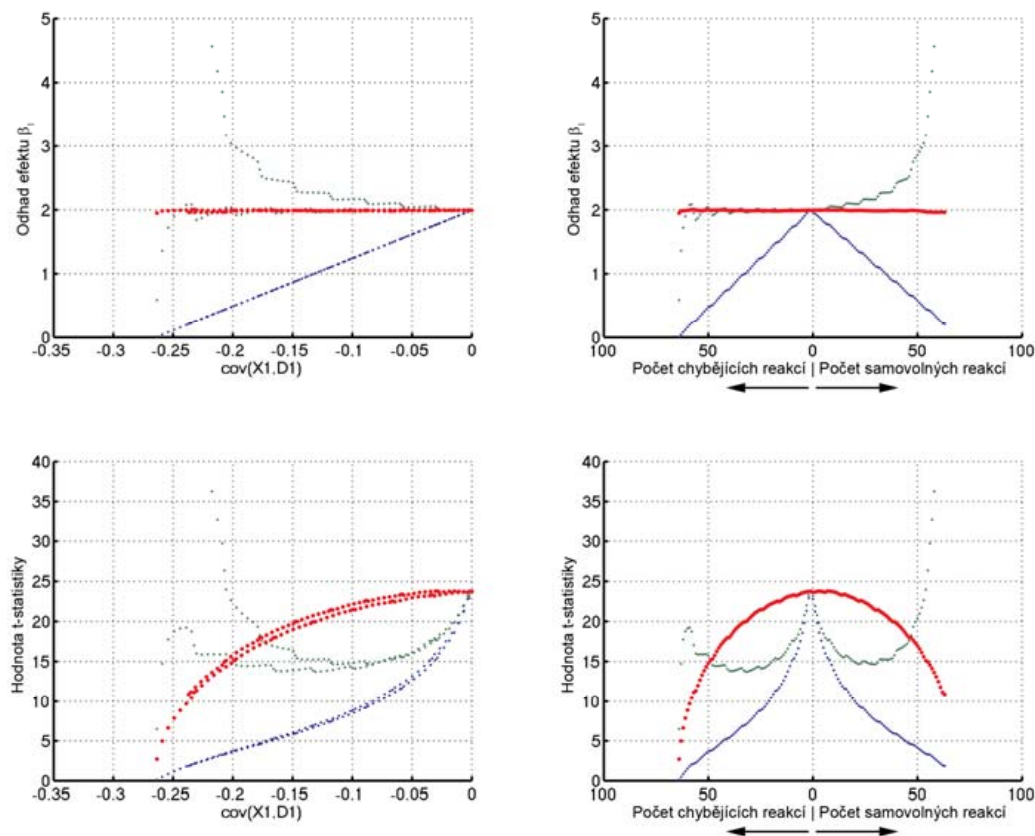
Při simulacích se syntetickými daty a event-related uspořádáním experimentu byl pozorován jev, kdy došlo k nadhodnocení efektu při samovolně iniciovaných reakcích v blízkosti správně provedených (a tudíž modelovaných) reakcí. K prokázání tohoto jevu na reálných datech byl navržen jednoduchý experiment obsahující zdvojené reakce následující v těsné blízkosti. Experiment sestával z padesáti stimulů představovaných čísly 1 až 50. Číslo byla prezentována náhodně. Úkolem vyšetřované osoby bylo stisknout tlačítko jednou nebo dvakrát po sobě v závislosti na typu čísla. Typem se pro naše účely myslí rozdělení na sudá a lichá čísla. Přiřazení jednoduchého nebo dvojitého stisku k sudému či lichému číslu bylo ponecháno na rozhodnutí vyšetřované osoby před spuštěním experimentu. Experimentátor o tomto rozhodnutí nebyl dopředu informován. Během měření jsme monitorovali stisky tlačítek. Experiment trval 15 minut a naměřili jsme při něm 300 skenů s akviziční periodou 3 s. Stimuly (čísla) byly prezentovány v pravidelných intervalech 18 s (6 skenů), aby mohlo dojít k ustálení hemodynamické odezvy. Experimentální měření bylo provedeno u dvou osob.

Při zpracování jsme sestavili dva typy modelů. Nepřesný model uvažoval na všechny stimuly reakci ve formě jednoduchého stisku. Přesný model využil znalosti o skutečném provedení experimentu (záznam stisknutí) a modeloval reakci na každý stisk. Při zpracování jsme vytipovali u každé osoby souřadnice tří oblastí, které by se měly uplatňovat u motorické reakce (stisku tlačítka pravou rukou). Z těchto souřadnic byly odečteny hodnoty odhadnutého efektu β_I , t-statistiky a reziduální variability σ_R^2 . Zpracování bylo provedeno pomocí programu SPM5 s použitím časové filtrace horní propustí s mezní frekvencí 1/128 Hz a modelováním autokorelace v datech pomocí autoregresního modelu AR(1) implementovaného v SPM5. Odhad parametrů obecného lineárního modelu je při tomto nastavení prováděn metodou vážených nejmenších čtverců s kritériem maximální věrohodnosti (maximum likelihood). Mimo to bylo provedeno zpracování s použitím obyčejného odhadu metodou nejmenších čtverců a bez časových filtrací a modelu autokorelací v datech. Výsledky jsou prezentovány v tabulkách 4.2 a 4.3 v hlavní části textu disertační práce.

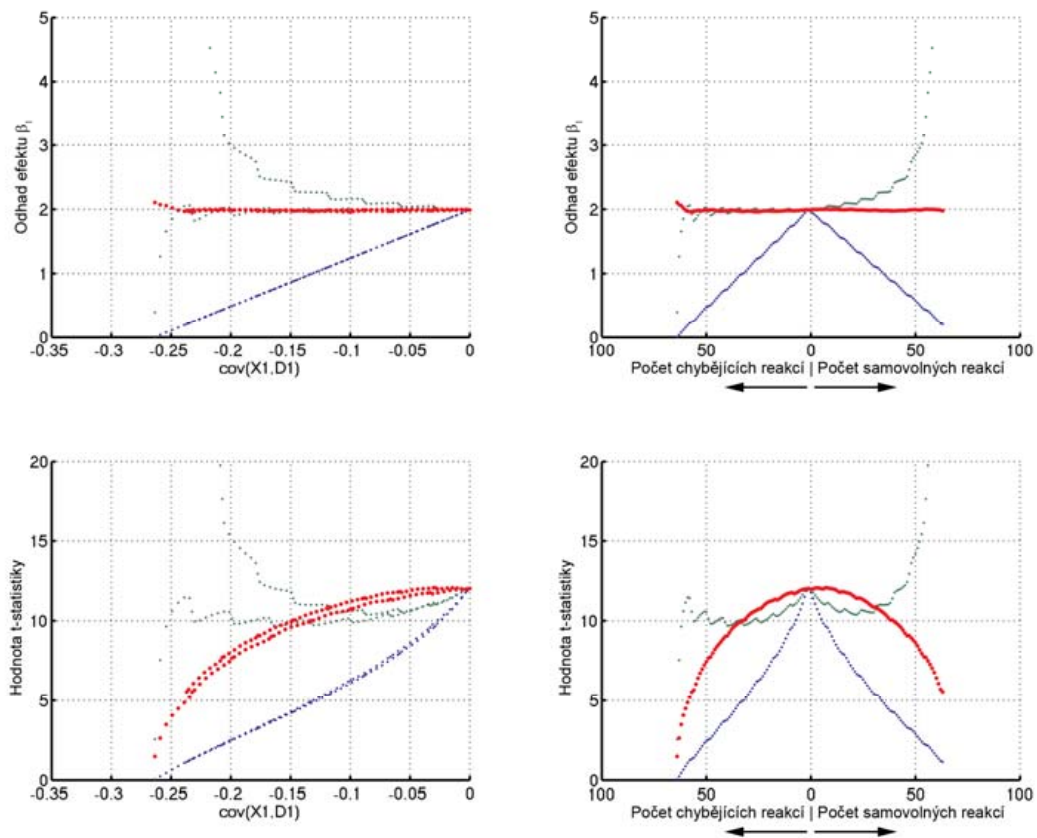
Výsledky potvrzují přítomnost jevu nadhodnocení odhadnutého efektu β_I a t-statistiky, přičemž reziduální rozptyl zůstává téměř nezměněn. Dále je z výsledků patrné, že použití časových filtrací, modelu autokorelací a modifikované metody nejmenších čtverců nemění projev sledovaného jevu.

P1.6. Kompletní výsledky korekce nepřesnosti pro chybějící reakce

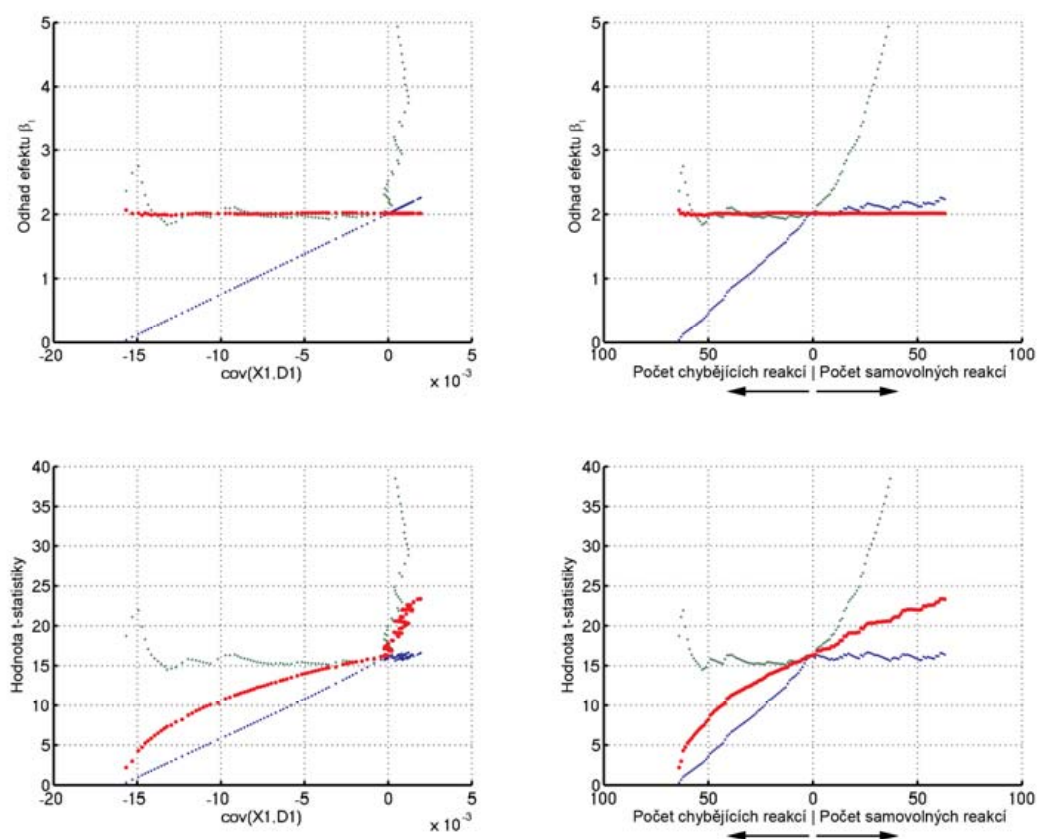
V této části přílohy je uvedený kompletní soubor výsledků uplatnění korekčního kritéria pro nepřesnost typu chybějících reakcí. V případě simulací se syntetickými daty a simulací s využitím reálných dat je také znázorněno nevhodné použití stejné korekce pro samovolně iniciované reakce.



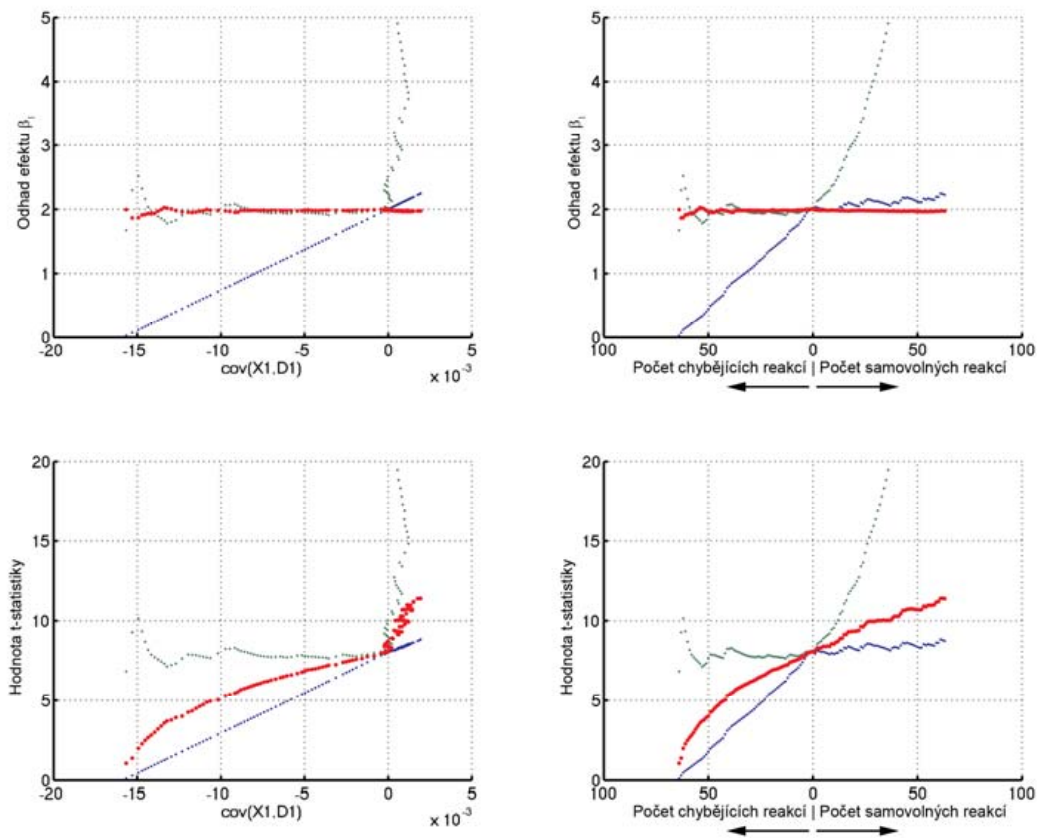
Obr. P1.57 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro blokový experiment. Jedná se o syntetická data s úrovní šumu $\sigma_s=0,5$. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



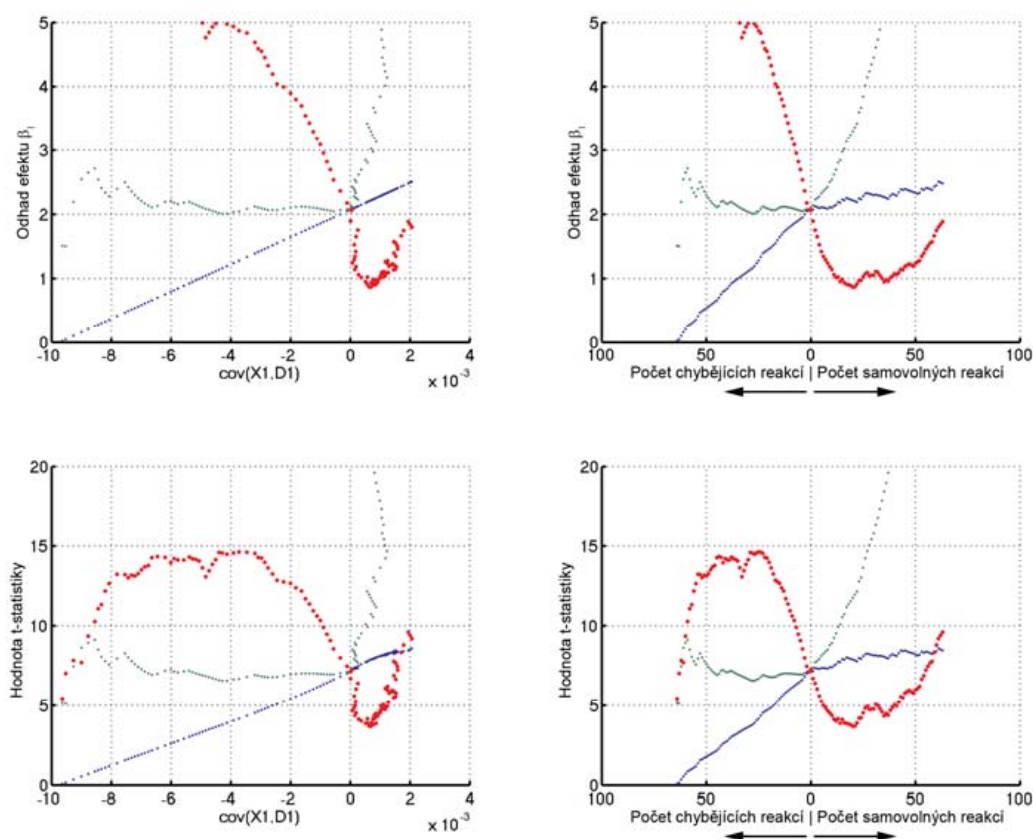
Obr. P1.58 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro blokový experiment. Jedná se o syntetická data s úrovní šumu $\sigma_s=1$. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



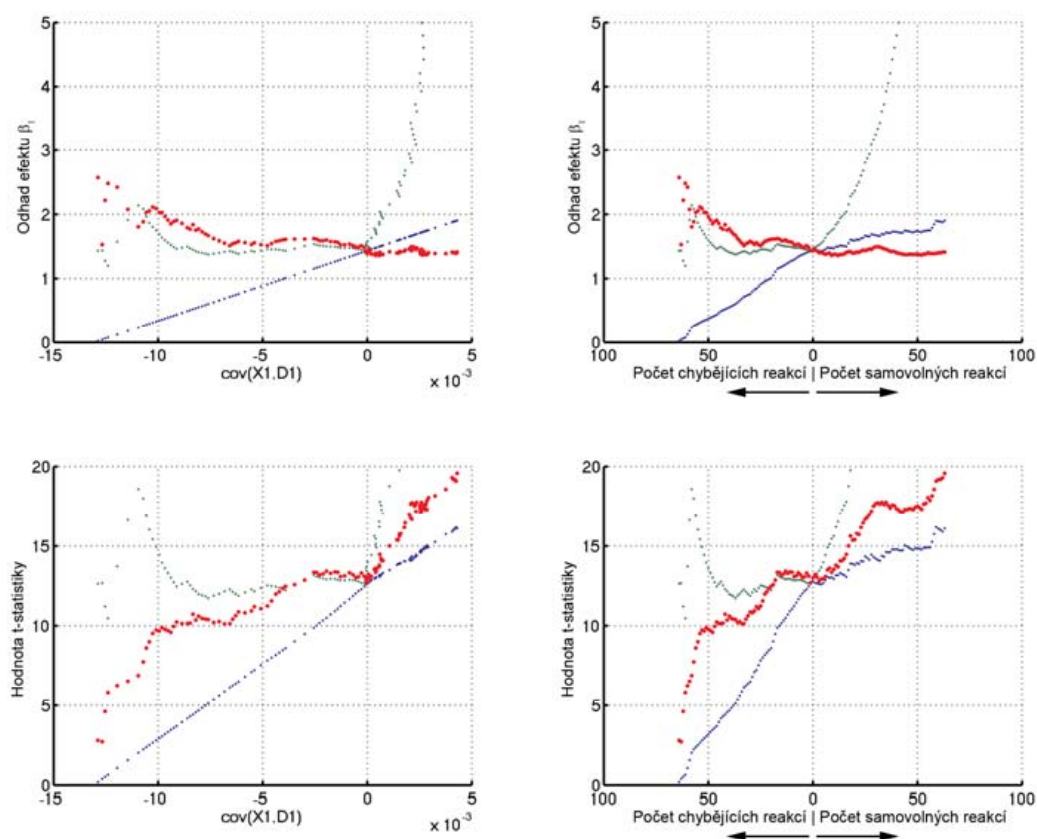
Obr. P1.59 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o syntetická data s úrovní šumu $\sigma_s=0,5$. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



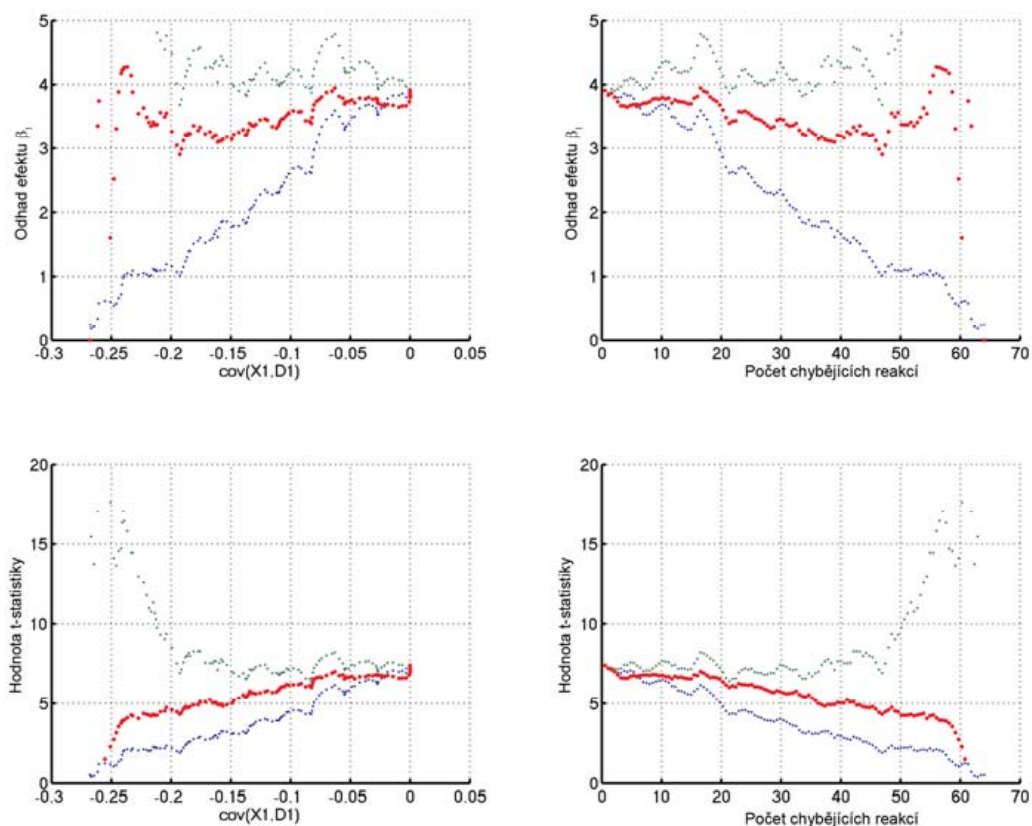
Obr. P1.60 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o syntetická data s úrovní šumu $\sigma_s=1$. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



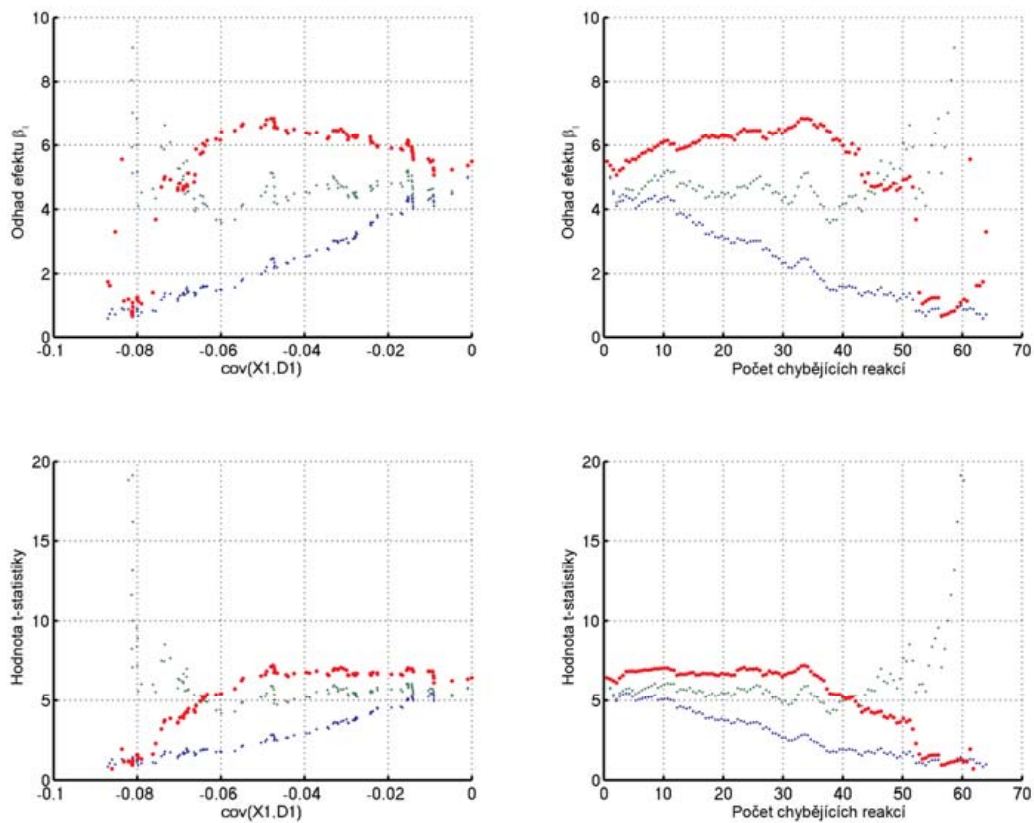
Obr. P1.61 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data se simulovanou nepřesností. Výsledky představují údaje pro subjekt č. 1 a oblast zájmu č. 1. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



Obr. P1.62 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data se simulovanou nepřesností. Výsledky představují údaje pro subjekt č. 2 a oblast zájmu č. 1. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



Obr. P1.63 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro blokový experiment. Jedná se o reálná data zpracovaná pomocí plovoucího okna. Výsledky představují údaje pro subjekt č. 2 a oblast zájmu č. 1. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.



Obr. P1.64 Srovnání výsledků odhadnutého efektu $\hat{\beta}_1$ a t-statistiky pro event-related experiment. Jedná se o reálná data zpracovaná pomocí plovoucího okna. Výsledky představují údaje pro subjekt č. 9 a oblast zájmu č. 1. Modré charakteristiky představují hodnoty vypočtené na základě nepřesného modelu, červené odpovídají hodnotám z modelu, vytvořeného dle skutečného provedení experimentu a zelené představují korigované hodnoty na základě výpočtu z nepřesných dat. V grafu je zahrnuta i nepřesnost projevující se samovolně iniciovanými reakcemi, pro znázornění nevhodnosti použití identického výpočtu korekce jako u chybějících reakcí.

P1.7. Literatura

- [1] BRAZDIL, M., MIKL, M., MARECEK, R., KRUPA, P., REKTOR, I. Effective connectivity in target stimulus processing: A dynamic causal modeling study of visual oddball task. *Neuroimage*. 2007, vol. 35, no. 2, p.827-835. ISSN 1053-8119.